

**PROAGGREGATORISCHE AKTIVITÄT
UND THROMBOXAN B₂ - SPIEGEL IM LIQUOR -
UNTERSUCHUNGEN AN PATIENTEN MIT VASOSPASMUS
NACH SUBARACHNOIDALBLUTUNG**

ROMAN L. HABERL

1985

*Less
München*

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Klinikum Großhadern

Direktor: Professor Dr. Th. Brandt

Proaggregatorische Aktivität und Thromboxan B_2 -Spiegel im Liquor -

Untersuchungen an Patienten mit Vasospasmus nach

Subarachnoidalblutung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Roman L. Haberl

aus

Ingolstadt

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Brandt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1986



Digitized by the Internet Archive
Meiner Eltern
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0047

Proaggregatorische Aktivität und Thromboxan B₂-Spiegel im Liquor -
Untersuchungen an Patienten mit Vasospasmus nach
Subarachnoidalblutung

GLIEDERUNG	Seite
I. <u>Einleitung</u>	7
A. Diagnostische Kriterien des Vasospasmus	8
1. Angiographie	8
2. Hämodynamik	12
3. Klinik	13
B. Untersuchungen zur Pathophysiologie	16
C. Bedeutung des Thromboxan - Prostacyclin Systems	22
1. Allgemeine Grundlagen	22
2. Neurologischer Aspekt	25
D. Fragestellung	27
II. <u>Material und Methoden</u>	29
A. Untersuchungsmaterial	29
B. Methoden	36
1. Thrombozytenaggregationstest (IAI)	36
1.1 Prinzip des IAI	36
1.2 Materialien für den IAI	39
1.3 Versuchsablauf	40
1.4 Versuchsauswertung	41
1.5 Gültigkeit des Tests	44

	Seite
2. Thromboxanbestimmung	46
2.1 Prinzip der Bestimmung	46
2.2 Verwendete Materialien	46
2.3 Versuchsablauf	49
2.4 Auswertung des RIAs	50
3. Thrombozytenzählung im Liquor	51
C. Statistische Auswertung	51
D. Kritik der Methoden	52
1. Untersuchungsmaterial	52
2. Thrombozytenaggregationstest	53
3. Thromboxanbestimmung	54
III. <u>Ergebnisse</u>	56
A. Proaggregatorische Aktivität (PAA) im Liquor von Patienten nach SAB	56
B. Thromboxanspiegel in Liquor und Plasma	62
1. IXB_2 -Konzentrationen in den Liquorproben	62
2. Abhängigkeit der IXB_2 -Konzentrationen im Liquor von der Zeit nach der Aneurysmaruptur und der Zeit nach Beginn des Vasospasmus	64
3. Abhängigkeit der IXB_2 -Spiegel im Liquor von der computertomographisch darstellbaren intrazisternalen Blutmenge	66
4. Verlauf der IXB_2 -Spiegel bei fünf Patienten mit SAB	70
5. Vergleichende Analyse der IXB_2 -Spiegel in den simultan entnommenen Plasmaproben	73
C. Thrombozyten im Liquor nach SAB	77

	Seite
IV. <u>Diskussion</u>	79
A. Biologische Aktivität im Liquor	79
B. Thromboxanspiegel in menschlichem Liquor	83
C. Hypothese zur Pathogenese des Vasospasmus	89
V. <u>Zusammenfassung</u>	96
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	99
VII. <u>Lebenslauf</u>	139

I. EINLEITUNG

Der zerebrale Vasospasmus ist eine angiographisch darstellbare, reversible Engstellung von Hirnarterien. Er wird am häufigsten als Komplikation nach einer Subarachnoidalblutung (SAB) in Folge der Ruptur eines Aneurysmas einer intrakraniellen Arterie beobachtet, tritt gelegentlich aber auch nach Schädel-Hirntraumen oder im Verlauf einer Meningitis auf (170, 278, 328, 326). Die Gefäßverengung kann zu einer Ischämie in der nachgeschalteten Versorgungsprovinz mit entsprechenden klinischen Symptomen führen.

Die Prognose nach einer SAB hängt entscheidend vom Auftreten eines Vasospasmus ab (232). Ungefähr die Hälfte aller Patienten mit SAB sterben oder behalten ein neurologisches Defizit (124, 243, 332); nach Angaben in der Literatur gehen zwischen 20 und 45 % dieser deletären Verläufe auf einen Vasospasmus zurück (143, 144, 301).

Die Ursachen des Vasospasmus sind nicht bekannt. Die enge räumliche Beziehung zwischen den betroffenen zerebralen Arterien und dem Subarachnoidalraum sowie die spezielle Funktion des Liquors für die nutritive Versorgung der äußeren Wandschichten dieser Gefäße (346) legen nahe, im Liquor nach Mediatoren des Vasospasmus zu suchen. Die Erkenntnis, daß die Kontraktion glatter Gefäßmuskulatur und die Thrombozytenaggregation durch analoge und für diese beiden Vorgänge weitgehend spezifische biochemische Prozesse innerhalb der Zelle ausgelöst werden (59, 111, 264), wurde bisher kaum beachtet. Es erschien uns daher sinnvoll, zur Erfassung von biologischen, an der Auslösung des Vasospasmus beteiligten Substanzen die proaggregatorische Aktivität von Liquorproben zu messen. Da entsprechende Studien bisher nicht durchgeführt wurden, entwickelten wir nach der Methode von Born (35, 36) einen Thrombozytenaggregations-Bioassay zu diesem Zweck.

Da der Arachidonsäuremetabolit Thromboxan A_2 (TXA_2) die potenteste derzeit bekannte Substanz mit sowohl vasokonstriktorischer als auch aggregatorischer Aktivität ist (188), untersuchten wir seine Bedeutung für die Pathogenese des Vasospasmus durch Bestimmung der Liquorspiegel bei Patienten mit SAB und bei Kontrollpatienten. Auch hierzu lagen bisher keine Daten vor. Besondere Beachtung haben wir durch

die Berechnung von Liquor-/Plasmaquotienten der Thromboxanspiegel und die in-vivo Beobachtung der Überlebenszeiten von Thrombozyten im menschlichen Liquor der Herkunft des Thromboxans geschenkt.

A. Diagnostische Kriterien des Vasospasmus

1. Angiographie

Ecker und Riemenschneider haben 1951 erstmals eine zerebrale Gefäßverengung nach SAB angiographisch beobachtet (75). Der Vasospasmus stellt sich als gleichmäßige Kaliberreduktion im Bereich der großen und mittelgroßen Hirnarterien dar (3, 326). Er ist meist unilateral und benachbart zum rupturierten Aneurysma, kann sich jedoch auf mehrere Gefäßsegmente oder auch nach kontralateral ausdehnen.

Differentialdiagnostisch sind arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen, die Kompression der Arterie durch eine intrakranielle Raumforderung, die angeborene Hypoplasie einer Arterie - vor allem der Arteria cerebri anterior (99) - und radiographische Artefakte durch laminare Strömung des Kontrastmittels abzugrenzen (6, 71, 134, 180). Eine sichere Beurteilung ist durch Vergleich mit Voraufnahmen möglich (Abbildung 1).

Die Angaben zur Inzidenz des Vasospasmus nach SAB liegen in angiographischen Studien zwischen 21 % und 62 % (Tabelle 1). Die meisten Autoren haben eine Inzidenz um 40 % gefunden. Davon abweichende Ergebnisse gehen auf andere Kriterien der Diagnose "Vasospasmus" (71, 158) oder Unterschiede im Zeitpunkt der Angiographie zurück.

Am häufigsten kann der Vasospasmus in der zweiten Woche nach der Aneurysmaruptur nachgewiesen werden (225). In den ersten drei Tagen nach der initialen SAB ist die Komplikation äußerst ungewöhnlich. Der angiographisch sichtbare Spasmus dauert selten länger als zwei bis drei Wochen und nur in Ausnahmefällen bis zu fünf Wochen (Tabelle 2). Nach Tierexperimenten beschriebene "akute Vasospasmen" direkt im Anschluß an die Aneurysmaruptur (39) sind bei Patienten, die zufällig während einer zerebralen Angiographie geblutet haben, nie beobachtet worden (331).

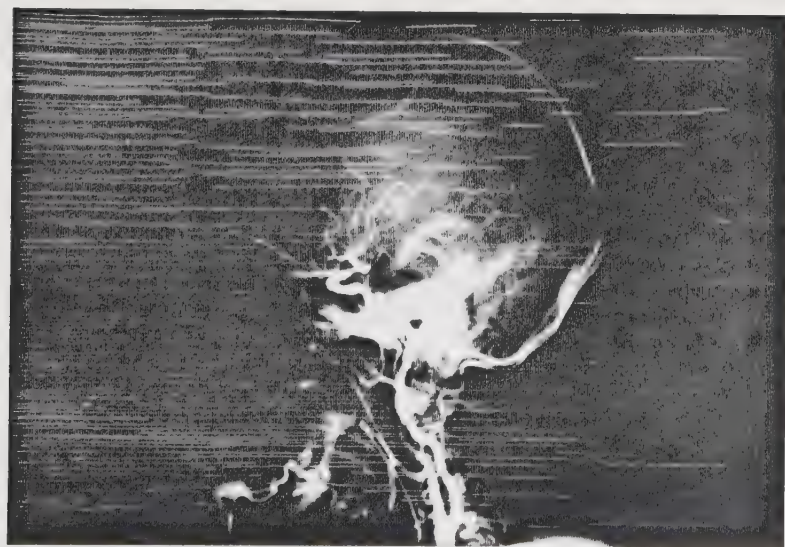
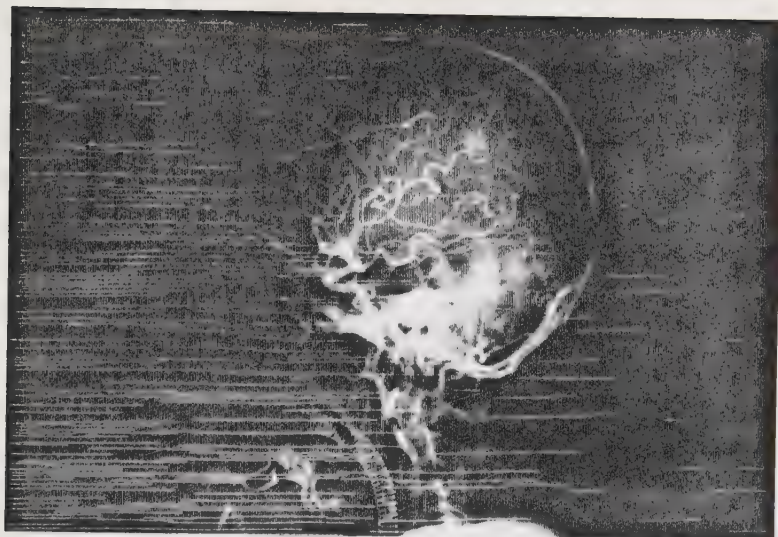


Abbildung 1

Abbildung 1

Carotisangiogramm links bei einem Patienten, der aus einem Aneurysma der A. communicans anterior geblutet hat.

oben: erster Tag nach der SAB mit unauffälliger Darstellung des Carotisstrombahngebietes. Der Aneurysmanachweis gelang durch gedrehte Aufnahmen.

unten: 10. Tag nach der SAB. Es stellt sich ein diffuser Vasospasmus mit Befall der supraclinoidalen Arteria carotis interna, der Arteria cerebri media und der Arteria cerebri anterior links dar.

Tabelle 1: Angaben zur Inzidenz des Vasospasmus nach SAB in angiographischen Studien

AUTOR	JAHR	PATIENTEN- ZAHL	FÄLLE MIT VASOSPASMUS	INZIDENZ
Ecker (75)	1951	29	6	21 %
Maspes (176)	1962	167	60	36 %
du Boulay (71)	1963	137	84	61 %
Stornelli (272)	1964	43	17	40 %
Schneck (259)	1964	53	33	62 %
Allcock (6)	1965	175	70	40 %
Wilkins (326)	1968	91	35	39 %
Ohta (204)	1969	104	42	40 %
Werf (317)	1972	54	23	43 %
Krayenbühl (155)	1972	231	82	36 %
Heilbrunn (120)	1973	79	25	32 %
Suzuki (279)	1973	565	151	27 %
Millikan (184)	1975	198	81	41 %
Nibbelink (201)	1977	193	82	42 %
Post (226)	1977	100	36	36 %
Kwak (158)	1979	797	189	24 %
Hamer (115)	1981	130	49	38 %
Chui (54)	1983	100	48	48 %

Tabelle 2: Angaben zum zeitlichen Verlauf des Vasospasmus nach SAB in angiographischen Studien

AUTOR	JAHR	BEGINN	MAXIMUM	DAUER
Kagström (135)	1969	6. Tag	6.-12. Tag	bis 4 Wochen
Marshall (173)	1973	5. Tag	bis 13. Tag	
Bergvall (22)	1973	4. Tag	7. Tag	2 Wochen
Suzuki (279)	1973	5.-13. Tag	8.-10. Tag	2-4 Wochen
Beck (18)	1974	4. Tag	8.-10. Tag	2-4 Wochen
Odom (203)	1975	5.- 6. Tag		
Sundt (275)	1975	5.- 7. Tag		
Fisher (84)	1977	5.- 9. Tag	1-2 Tage nach Beginn	3-4 Wochen
Sano (251)	1978	5.- 9. Tag		2-4 Wochen
Weir (313)	1978	3. Tag	6.- 8. Tag	1,5-2 Wochen
Saito (246)	1979	5.-6. Tag	10.-12. Tag	2-3 Wochen
Kwak (158)	1979	4.-9. Tag	10.-17. Tag	2-5 Wochen

2. Hämodynamik

Frühere autopsische Untersuchungen hatten bei Patienten, die mehrere Tage nach einer SAB verstorben waren, häufig ischämische Hirninfarkte gezeigt (24, 62, 63, 211, 233, 259, 265, 298). Als ursächliche Faktoren wurden Embolien und Thrombosen ausgehend von der Rupturstelle bzw. der Druck durch ein intrazerebrales Hämatom vermutet - die ätiologische Bedeutung von Gefäßspasmen ist bis in die heutige Zeit umstritten (184).

Die Messung des zerebralen Blutflusses (CBF) und die Computertomographie konnten intravital einen zeitlichen Zusammenhang zwischen angiographischem Vasospasmus und Ischämie bzw. Infarkt nachweisen (135, 246). Ein Absinken des CBF unter eine "kritische Grenze" führt zunächst zu einer Beeinträchtigung der neuronalen Funktion und Minuten bis Stunden später zur Nekrose von Nervenzellen (274). Die "kritische Grenze" liegt in menschlichem Hirn zwischen 10 und 20 ml/ 100 gm Hirn/ min (Xenon -Clearance -Methode; normaler CBF: 45 - 60 ml/100 gm/min); dies entspricht einer Reduktion des CBF um 70 - 80 % (285). Blutflußuntersuchungen nach SAB und bei Vasospasmus mit Hilfe der Xenon -Clearance -Methode (83, 119, 132, 223, 284, 305, 339, 347) oder der Positronenemissionstomographie (174, 182) erbrachten:

- eine ausgeprägte Kollateralversorgung verhindert einen kritischen Blutflußabfall in einer dem Vasospasmus nachgeschalteten Gefäßprovinz (223, 246).
- ein kritischer Blutflußabfall in einer Gefäßprovinz ohne adäquate Kollateralversorgung erfolgt erst bei einer angiographischen Kaliberreduktion über 60 % (132, 149, 245, 265).
- lokale und zum Teil auch multisegmentale Vasospasmen induzieren nur einen regionalen CBF- Abfall. Eine globale Minderdurchblutung setzt einen massiven, diffusen Vasospasmus voraus bzw. entwickelt sich erst sekundär als Folge eines ischämisch bedingten Hirnödems (119, 132, 182, 304, 329)

Autoregulatorische Mechanismen in den zerebralen Arteriolen verhindern bei geringergradigen Kaliberreduktionen der vorge-schalteten, extraparenchymal gelegenen Arterien einen kritischen Blutflußabfall. Grubb (102) zeigte, daß das Blutvolumen in der Gefäßprovinz distal des Vasospasmus ansteigt. Ursache ist wahr-scheinlich eine Dilatation der intraparenchymalen, angiographisch nicht darstellbaren Arteriolen. Durch Abnahme des Gefäßwiderstan-des kann ein normaler regionaler CBF aufrecht erhalten werden bis die arterioläre Dilatation maximal ist; eine weitere Verringe-rung des Perfusionsdruckes führt zur Reduktion des regionalen CBF (102, 174, 182).

Durch die arterioläre Autoregulation können Kaliberschwankungen der großen, subarachnoidal gelegenen Gefäße in einem breiten Be-reich kompensiert werden. Nach Erschöpfung der vasodilatatorischen Reserve produziert jedoch bereits ein geringer weiterer Abfall des Perfusionsdruckes eine ischämische neuronale Dysfunktion. Zur kritischen CBF-Verringerung kommt es früher, wenn die auto-regulatorische Kapazität eingeschränkt ist - z.B. durch arterio-sklerotische Wandveränderungen oder erhöhten Hirndruck.

3. Klinik

Angiographischer Vasospasmus, Abfall des Blutflusses und das Auftreten ischämischer Symptome korrelieren eng, wenn das Gefäß-lumen um mehr als 60 % der ursprünglichen Weite verengt ist und keine Kollateralversorgung besteht. Es treten herdneurologische Ausfälle als Ausdruck einer regionalen Ischämie und Bewußtseins-störungen bei diffuser Minderdurchblutung auf (121, 242, 277). Das charakteristische Kennzeichen des ischämischen Syndroms durch einen Vasospasmus ist das zeitliche Profil der Entstehung: die progrediente, über Stunden bis Tage gehende Entwicklung fokaler klinischer Zeichen mit oder ohne Bewußtseinsstörungen nach einer Latenz von drei Tagen bis zu drei Wochen nach einer SAB ist hoch-gradig verdächtig auf einen Vasospasmus (84).

Die Sicherheit der klinischen Diagnose erhöht sich durch den Ausschluß einer Nachblutung, eines intrazerebralen Hämatoms, eines Hirnödems oder eines Hydrozephalus mit Hilfe der kranialen Computertomographie (100, 300). Bei plötzlichem Symptombeginn muß eine zerebrale Embolie bzw. Thrombose angiographisch ausgeschlossen werden (13, 145, 247, 271).

Die Inzidenz ischämischer Symptome nach SAB aufgrund eines Vasospasmus liegt in aktuellen Studien mit großem Patientenkollektiv zwischen 15 % und 32 % (Tabelle 3). Antifibrinolytische Medikamente senken zwar das Nachblutungsrisiko, erhöhen jedoch die Häufigkeit vasospastischer Komplikationen (143, 301). Systematische Studien zum Vergleich der Inzidenz des "angiographischen" mit der des "klinischen" Vasospasmus liegen nicht vor; schätzungsweise dürften zwischen der Hälfte und Dreiviertel aller Patienten mit angiographisch erfaßbarer Gefäßverengung ein ischämisches neurologisches Defizit entwickeln.

Tabelle 3: Angaben zur Inzidenz von klinischen Symptomen durch einen Vasospasmus nach SAB in aktuellen Studien

AUTOR	JAHR	PATIENTEN- ZAHL	KLINISCHER VASOSPASMUS	INZIDENZ
Saito (245)	1977	406	- / 94 [▲]	- / 23 % [▲]
Vermeulen (301)	1984	479	59 / 36	24 % / 15 %
Kassell (143)	1984	672		32 % / 23 %

▲ mit antifibrinolytischer Therapie/ ohne antifibrinolytische Therapie

Der klinische Vasospasmus verschlechtert die Prognose nach SAB. In einer multizentrischen Studie mit 1272 Patienten (144) war der Verlauf nach einer aneurysmatischen SAB in 43,6 % "ungünstig" (Kategorie 1 - 3 der "Glasgow Outcome Scale"): in einem Drittel dieser Fälle war ein Vasospasmus für die Letalität oder Morbidität verantwortlich. Ropper (237) veröffentlichte eine Studie, bei der 4 % von 122 "good risk" Patienten - das sind Patienten, die im Stadium I und II nach Hunt und Hess (129) eingeliefert wurden - im präoperativen Vasospasmus verstarben, weitere 14 % hatten ein Jahr nach der Blutung ein neurologisches Defizit durch einen spastisch induzierten Infarkt. Die Verbesserung der Prognose nach einer SAB hängt entscheidend von der Einführung therapeutischer oder prophylaktischer Maßnahmen gegen den zerebralen Vasospasmus ab.

B. Untersuchungen zur Pathophysiologie

Der Vasospasmus spielt sich mit ähnlichen Charakteristika in keiner anderen Gefäßprovinz des menschlichen Körpers ab. Der Nachweis eines regional erhöhten Blutvolumens im Versorgungsareal der betroffenen Arterie deutet darauf hin, daß angiographisch nicht darstellbare Gefäßabschnitte distal des Vasospasmus dilatiert sind. Im Gegensatz zu den vom Vasospasmus ergriffenen Arterien, die extraparenchymal im Subarachnoidalraum verlaufen, liegen die dilatierten Arteriolen im Hirngewebe eingebettet - also intraparenchymal (276). Die extraparenchymalen Hirngefäße besitzen anatomische und physiologische Besonderheiten:

1. Die Arterien verlaufen innerhalb des netzartigen subarachnoidalen Systems in Liquorkanälen, die mit den basalen Zisternen kommunizieren (14). Bei Aneurysmaruptur füllen sich diese Kanäle mit Blut. Die Kanäle begleiten die Arterien als "perivaskulärer Raum" nur ein kurzes Stück nach intraparenchymal und obliterieren dann (197).
2. In subarachnoidalen Arterien sind kurz nach dem Pia-durchtritt keine "vasa vasorum" mehr nachweisbar (57, 346). Die labyrinthäre Struktur der im Vergleich zu peripheren Arterien sehr lockeren und dünnen Adventitia erlaubt eine morphologische Kommunikation von Liquor mit den glatten Muskelzellen der Media. Wandschichten, die nicht mehr durch Diffusion vom Gefäßlumen erreichbar sind, werden auf dem Liquorweg ver- und entsorgt (346).
3. Subarachnoidale Arterien sind stark adrenerg innerviert (198, 257) und enthalten, verglichen mit peripheren Arterien bzw. kleineren intraparenchymalen Gefäßen, mehr Noradrenalin (67) - sie reagieren jedoch in relativ geringerem Maße auf diesen Transmitter als periphere Gefäße (261). Die Wirkung von Noradrenalin wird durch Wiederaufnahme in "granulierte Vesikel" der adrenergen

Nervenendigungen limitiert (273). Diese sogenannten Varikositäten liegen in großer Zahl in der Adventitia zerebraler Gefäße vor; möglicherweise haben sie in zerebrovaskulären Nerven eine größere Aufnahmekapazität als in anderen perivaskulären Nerven (238).

Die subarachnoidale Einblutung bei Aneurysmaruptur führt zu mechanischen, neurogenen, humoralen und morphologischen Alterationen im Bereich der extraparenchymalen Arterien. Die Menge des perivaskulären, geronnenen Blutes korreliert mit dem Vasospasmusrisiko (123): bei Nachweis einer blutigen Tamponade der basalen Zisternen im CI nach einer frischen SAB ist im weiteren Verlauf der Erkrankung in einem hohen Prozentsatz mit einem Angiospasmus zu rechnen (85, 152, 213). Der bzw. die maßgebenden Mechanismen bei der Auslösung des Vasospasmus sind jedoch nicht bekannt. Folgende Faktoren wurden bislang diskutiert:

- Mechanische Faktoren:

Die mechanische oder elektrische Stimulation löst Gefäßspasmen aus, die streng segmental und kurzdauernd sind (14, 73, 138, 139). Die mechanische Reizung des Gefäßes kann nicht für einen chronischen, diffusen Vasospasmus verantwortlich sein.

- Neurogene Faktoren:

Nach einer SAB verschwinden die granulierten Vesikel in den perivaskulären, adrenergen Nervenendigungen der subarachnoidalen Gefäße, insbesondere in der Nachbarschaft der Aneurysmaruptur (90, 215, 344). Die damit einhergehende verminderte Wiederaufnahme von Noradrenalin kann zu einer Sensibilisierung des Gefäßes gegenüber Katecholaminen führen (46) und in Verbindung mit dem nach SAB erhöhten Amin-Spiegel in Blut und Liquor (19, 64, 216) eine Vasokonstriktion bewirken. Ähnliche histochemische Veränderungen treten jedoch in zerebralen Gefäßen auch als unspezifische Stressreaktion ohne SAB oder Vasospasmus

auf (239). Die gemessenen NoradrenalinKonzentrationen im Liquor sind darüber hinaus nicht hoch genug, um zerebrale Gefäße in-vitro stark zu kontrahieren (261).

- Humorale Faktoren:

Subarachnoidales Blut, das perivaskuläre Hämatom, neuronales Gewebe und Zellen der Gefäßwände setzen vasoaktive Substanzen frei. Ihre Rolle bei der Auslösung des Vasospasmus ist in zahlreichen Studien in-vitro und in-vivo untersucht worden. Tabelle 4 gibt einen Überblick über diese Substanzen und die Publikationen, aufgeschlüsselt nach "pro" und "contra" bezüglich einer Mediatorfunktion der jeweiligen Substanz.

Auf alle bisher untersuchten Substanzen trafen eines oder mehrere der folgenden Argumente zu, die gegen eine Mediatorfunktion sprechen:

1. Einige Substanzen mit stark vasokonstriktorisches Eigenschaften in-vitro sind in einem zerebrovaskulären in-vivo Modell nicht spasmogen - z.B. Norepinephrin (318).
2. Einige Substanzen wirken speziesspezifisch am Tier konstriktorisch, nicht jedoch am Menschen - z.B. Oxyhämoglobin (293).
3. Einige Substanzen kontrahieren periphere Gefäße, aber nicht oder nur in geringem Maße intrakranielle Arterien - z.B. Prostaglandin E_2 (306). Auch Gefäße verschiedener Hirnregionen reagieren qualitativ oder quantitativ unterschiedlich auf vasoaktive Stoffe (306).
4. Die Konzentration der im Liquor nachgewiesenen spasmogenen Substanz ist nicht ausreichend, um in-vitro eine Gefäßverengung auszulösen - z.B. $PGF_{2\alpha}$ (140).
5. Die Konzentration der im Liquor nachgewiesenen spasmogenen Substanz ändert sich nicht in zeitlicher Korrelation zum Vasospasmus - z.B. Serotonin (303).

Tabelle 4: Literaturübersicht über Substanzen, die eine potentielle Mediatorfunktion beim Vasospasmus nach SAB haben

SUBSTANZ	FREISETZUNG AUS	STUDIEN "PRO" MEDIATORFUNKTION ^o	STUDIEN "CONTRA" MEDIATORFUNKTION ^o
Serotonin	Thrombozyten, neuronales Gewebe	Pool'58, Raynor'61, Karlsberg'63, Echlin'65, Zervas'73, Allen'74 a-c, White'75, Simeone'75, Watts'77, Tagari'83 b	Raynor'62, Brawley'67, Wilkins'67a, Kapp'68 a-b, Chow'68, Echlin'71, Boullin'78, Martins'78, White'79, Roseworthy'84
Acetylcholin	neuronales Gew.		Allen'74 a
Histamin	Thrombozyten	White'75	Wilkins'67 a, Kapp'68 b, Allen'74 a, Lobato'81
Dopaamin	neuronales Gew.	Murtman'74, White'76	Allen'76 b, Toda'76, Boullin'77
Norepinephrin	neuronales Gew.	Peerless'72, Cummins'73, Alksne'74, Wilkins'75, Rosenblum'75 a, Benedict'78	Brawley'68, Kapp'68 b, Allen'74 a, Shigeno'82
Angiotensin	Gefäßwand	Moran'73, Weil-Dwyer'74, Mel'78, Gavras'81, Andrews'82	Kapp'68 b, Allen'74 a, Heros'76
Vasopressin	neuronales Gew.	Mather'81	Wilson'74
Bradykinin	Blut		Kapp'68 b, Allen'74 a, Wahl'85
Thrombin	Plasma	White'75, Hagen'77 b, White'80 b	
Fibrin-Fibrinogen Spaltprodukte	Plasma	Tovl'73, Lye'82	Guggiarl'84
Oxyhämoglobin	Erythrozyten	Wilkins'70, Endo'77, Osaka'77, Sonobe'78, Ozaki'79, Handa'80, Tanishima'80, Wellum'82, McIlhenny'83	Kajikawa'79, Ohta'80, Wellum'80, Boullin'83, Tanishima'84
Prostaglandine PGF _{2α} , PGE ₂	neuronales Gew., Blut, Arterien	Yamamoto'72, Pennink'72, Denton'72, Morgan'72, Handa'74, White'75, Rosenblum'75 b, Yashon'77, Hagen'77, Toda'80, Fujiwara'84, Okamoto'84	Allen'74 a, La Torre'74, Kapp'76
Thromboxan-Prostacyclin	Thrombozyten, Arterien	Ellis'77, Boullin'79, Jarmon'79, Sasaki'81 b, Maeda'81, Walker'83, Pickard'84	
Lipid-Hydroperoxide	Membranen, Blut	Sano'80, Sasaki'81 a, Kolde'82, Asano'84	
Leukotriene	Leukozyten, Arterien	Suzuki'83, Tagari'83 a	Wolst'82
Hypothalamisches Extrakt	Hypothalamus	Wilson'74, Wilkins'75	
Vasokonstrikt. Aktivität im Liquor	?	Buckell'64, Wilkins'67 b, Kapp'67 c, Starling'75, Allen'76 a, Boullin'76, Blaso'78, Hunt'79, Okuwasa'81, Brandt'81 a, Kaye'84, Sasaki'84	Raynor'62, Boullin'81, Brandt'81 b

^oErstautor, Jahr der Veröffentlichung. Die Studien sind im Literaturverzeichnis in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

6. Die vasoaktiven Substanzen sind zu kurzlebig - z.B. Thromboxan (5) - bzw. verlieren schnell ihre Wirkung durch Tachyphylaxie - z.B. Serotonin (32) - oder enzymatischen Abbau - z.B. Angiotensin II (122). Eine plausible Theorie muß jedoch den verzögerten Beginn nach SAB und eine Dauer über Wochen erklären.
7. Die beobachteten Phänomene sind unspezifische Begleitreaktionen des Vasospasmus - z.B. erhöhte Prostaglandinspiegel im Liquor als Folge des zerebralen Parenchymuntergangs (17); Untergang der adrenergen Nervenendigungen (122, 239).
8. Die Antagonisten der im Tierversuch als "Mediatoren des Vasospasmus" identifizierten Substanzen beeinflussen nicht die klinische oder angiographische Erscheinung des Vasospasmus an Patienten - dies gilt für alle bisher getesteten Stoffe (123).

Die Auslösung des Vasospasmus ist wahrscheinlich ein multifaktorieller Mechanismus (123). Arachidonsäuremetaboliten, Serotonin, Hämoglobine, Thrombin oder die Katecholamine können sich gegenseitig biochemisch beeinflussen und über synergistische Effekte bzw. eine Sensibilisierung der Arterien zum Vasospasmus führen (321).

Nach tierexperimenteller SAB sind elektronenmikroskopisch in vasospastischen Gefäßen eine ausgeprägte Degeneration der Media und Schwellungen der Intima beobachtet worden (288, 289, 341). Die Histologie ähnelt der von arteriosklerotischen Gefäßen (288). Autoptische, spastische Arterien von Patienten zeigten entsprechende proliferative Veränderungen (60, 128, 267). Die intimale Schwellung ist innerhalb eines Monats reversibel (289), die Myonekrose persistiert bis zu einem Jahr (57). Die morphologischen Veränderungen alleine können zu einer Lumeneinengung bis zu 50 % führen (217) und so kaum eine kritische Reduktion des Blutflusses bewirken - möglicherweise unterhält jedoch eine "proliferative Vaskulopathie" nach zunächst biochemisch bedingter Gefäßverengung

das ischämische Beschwerdebild über Tage bis Wochen (142, 185), verringert sekundär die Reaktivität dieser Gefäße und erklärt dadurch das Versagen von Vasodilatoren (57). Das proliferationshemmende Methylprednisolon verhindert in sehr hohen Dosen (30 mg/ kg intravenös alle 8 Stunden) die Vaskulopathie nach experimentell induziertem Vasospasmus bei Hunden (55), niedrigere Dosen (15 mg/ kg intravenös alle 8 Stunden) wirken jedoch nicht (56).

Morphologische Veränderungen in spastischen Gefäßen wurden nicht übereinstimmend bestätigt (77, 178, 221). Eldevik (77) und Pickard (221) diskutierten, daß ein Teil der beobachteten "pathologischen" Befunde Artefakte durch die Perfusionsfixation des Gehirns sind. Weitere Studien sind erforderlich , die klären müssen, ob und unter welchen Umständen eine Vaskulopathie beim Vasospasmus auftritt. Eine wesentliche Bedingung scheint zu sein, daß das Gefäß von einem perivaskulären Hämatom umgeben ist (165).

C. Bedeutung des Thromboxan - Prostacyclin Systems

1. Allgemeine Grundlagen

Thromboxan A_2 (TXA_2) und Prostacyclin (PGI_2) sind zwei stark vasoaktive Arachidonsäuremetaboliten, die 1975 bzw. 1976 entdeckt worden sind (114, 186). Sie werden enzymatisch aus den Prostaglandin - Endoperoxiden PGG_2 und PGH_2 gebildet (Abbildung 2). Die mikrosomale Thromboxan-Synthetase liegt in Thrombozyten vor (195), mit geringerer Aktivität jedoch auch in anderen Zellen, u.a. in vaskulärem und neuronalem Gewebe (110, 188, 334). Die Prostacyclin-Synthetase ist insbesondere im Gefäßendothel nachgewiesen worden (43). TXA_2 induziert eine irreversible Thrombozytenaggregation (114) und ist ein äußerst potenter Vasokonstriktor (78, 79, 283). PGI_2 wirkt antagonistisch: es hemmt die Thrombozytenaggregation und dilatiert Gefäße (50, 72, 189).

PGI_2 und TXA_2 greifen wahrscheinlich über Rezeptoren an den Zellen an (111). PGI_2 induziert intrazellulär einen Anstieg des cyclo-AMP (cAMP) Spiegels; TXA_2 senkt die cAMP-Konzentration und erhöht die Konzentration an freiem Kalzium in der Zelle (98, 183, 295). Sowohl die Kontraktion glatter Muskelzellen als auch die Thrombozytenaggregation werden durch einen Abfall des cAMP-Spiegels und einen Anstieg des freien Kalziums in der Zelle ausgelöst (59, 97, 118, 194, 250, 264). Die gegenläufige Beeinflussung des cAMP- bzw. Kalzium-Spiegels durch PGI_2 bewirkt nach diesem vereinfachten Konzept eine Muskelrelaxation und Hemmung der Aggregation.

Beide Substanzen haben eine kurze Halbwertszeit - TXA_2 ungefähr 30 Sekunden und PGI_2 fünf Minuten (jeweils in wässriger Lösung bei 37°C). Sie zerfallen spontan zu biologisch inaktiven Degradationsprodukten, dem Thromboxan B_2 (TXB_2) bzw. 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ (111). Ihre hochgradige Labilität und starke Wirksamkeit haben zu Hypothesen über eine Funktion bei der lokalen Regulation der Hämostase und der Gefäßweite geführt (189). Die physiologische Produktion von TXA_2 und PGI_2 steht in einem Gleichgewicht, wobei der PGI_2 -Einfluß

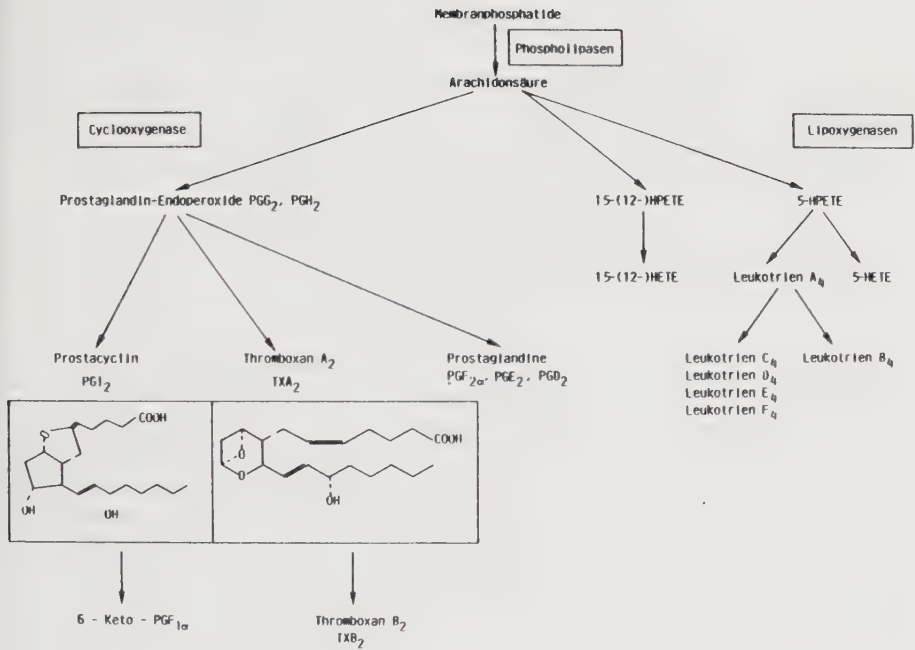


Abbildung 2
Metabolismus der Arachidonsäure

normalerweise überwiegt (200): auf diese Weise können thrombotische Komplikationen durch Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten im Bereich minimaler Endothelläsionen verhindert werden (323). Stärkere Verletzungen führen über eine Denudation oberflächenaktiver Strukturen zur Thrombozytenaktivierung mit überschüssender TXA_2 -Freisetzung; es folgt eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten von TXA_2 mit Abdichtung der Läsionsstelle durch Plättchenaggregate und lokaler, protektiver Vasokonstriktion.

Bei verschiedenen Krankheitsbildern ist eine längerfristige Erhöhung des TXA_2 -Spiegels im Plasma, Serum, Urin oder der Gefäßwand festgestellt worden. Dazu zählen insbesondere die Atherosklerose (88, 248, 258), die ischämische Herzkrankheit (58, 125, 162, 199, 234, 307), der Diabetes mellitus (45, 112, 113), der septische Schock (42, 231) und die Hydronephrose (147, 193, 207). Bei diesen Krankheiten werden Mechanismen diskutiert, die zu einer dauerhaften Umstellung des Arachidonsäuremetabolismus mit Verminderung der PGI_2 -Synthese und alternativem Anstieg der TXA_2 -Produktion führen (44). Die Ursache für diese Umstellung ist nicht bekannt. Möglicherweise spielt die Freisetzung von spezifischen Inhibitoren der PGI_2 -Synthetase, den Lipid-Hydroperoxiden, innerhalb von Gefäßläsionen eine Rolle (68, 187, 260, 294, 310). Darüber hinaus zeigte sich in allerletzter Zeit, daß in der Gefäßwand selbst produzierte Eicosanoide (=Arachidonsäuremetaboliten) zu einer Modifikation enzymatischer Reaktionen innerhalb des Arachidonsäurestoffwechsels führen können (47, 150).

2. Neurologischer Aspekt

Nach zerebraler Ischämie, Trauma oder epileptischen Krampf - anfällen wird Arachidonsäure aus geschädigten Membranen des Hirngewebes freigesetzt (17, 343) und zu Prostaglandinen weiter-metabolisiert (94, 212, 337). Die Hirnparenchym- oder Liquor-konzentrationen der primären Prostaglandine $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGD_2 und PGE_2 korrelieren unzureichend mit dem Zeitpunkt der Entwicklung oder der Schwere zentralnervöser Krankheitsbilder (336). Hinweise häu-fen sich jedoch, daß ein verändertes Verhältnis von PGI_2 und TXA_2 im Bereich zerebraler Gefäße in Beziehung zu vaskulären Komplika-tionen - namentlich dem vasogenen Hirnödem (52), der verzögerten postischämischen Hypoperfusion (95, 161, 262) und dem zerebralen Vasospasmus nach SAB (31, 79) - steht.

Ellis zeigte 1977 an isolierten Streifen von Gefäßmuskulatur, daß die Arteria cerebri media von Rindern bzw. Schweinen dreimal stärker auf den vasokonstriktorisches Reiz von TXA_2 reagiert als periphere Arterien (79). Er schlug vor, die Rolle von TXA_2 bei der Auslösung des Vasospasmus zu untersuchen. Alternativ zu einer er-höhten TXA_2 -Synthese ging Boullin (31, 133) von einer Beeinträch-tigung der endothelialen PGI_2 -Produktion im Vasospasmus aus. Tierexperimentell wurde eine signifikant reduzierte Syntheserate für PGI_2 in spastischen Gefäßen drei bis sechs Tage nach intra-zisternaler Blutinjektion bestätigt (171, 254). Pickard beschrieb (220), daß isolierte Gefäße, die in-vivo sieben Tage von einem perivaskulären Hämatom umgeben waren, vermehrt TXB_2 bilden und nach extraarteriell abgeben.

Mittlerweile sind in Tierversuchen und an Patienten TXA_2 - Syn-thetasehemmer getestet worden: nach prophylaktischer Applikation konnten in einigen Studien der angiographische Vasospasmus, die Reduktion des Blutflusses, klinische Symptome des Vasospasmus, Infarktareale im CI oder ein bleibendes neurologisches Defizit verhindert werden - die therapeutische Anwendung war erfolglos (Tabelle 5). Die Ergebnisse erreichten jedoch nicht so hohe Signi-fikanz, daß auf diesem indirekten Weg eine vorherrschende Rolle von TXA_2 bei der Auslösung des Vasospasmus beweisbar gewesen wäre.

Tabelle 5: Studien über die Wirkung von TXA₂-Synthetasehemmern beim Vasospasmus nach SAB

Autor	Untersuchung an	TXA ₂ -Synth.- hemmer	Applikation	Angiograph. Vasospasmus	rCBF	Klinische Symptome	Histol. Arte- rienveränd.	Hypodense Zonen im CT	Bestehendes neurolog. Def.
Suzuki (282) 1981	20 Patienten	Trapidil	proph.-oral	-		+			+
Sakaki (255) 1982	Hunde	OKY-1581	proph.-i.v.	+			-		
Tani (291) 1984	49 Patienten (postop.)	OKY-1581	proph.-i.v.	n.s.		n.s.		+	n.s.
Chan (52) 1984	Kaninchen	OKY-1581 Nutraipid	proph.-i.v.	+	+	+	+		
Fukumori (95) 1984	Hunde	OKY-1581 OKY-046	ther.-i.v.	-	-				

Erklärung der Zeichen: proph.: prophylaktische Applikation unmittelbar nach SAB
ther.: therapeutische Applikation bei Auftreten des Vasospasmus
- : kein Effekt
n.s.: positive Beeinflussung, aber nicht signifikant
+ : positive Beeinflussung, signifikant

D. Fragestellung

Der zerebrale, arterielle Vasospasmus ist häufige Ursache für Letalität und Morbidität nach aneurysmatischer SAB. Die Mechanismen seiner Auslösung Tage nach dem Blutungsereignis sind unbekannt.

Die Komplikation betrifft subarachnoidal gelegene, hirnbasisnahe Arterien. Diese Arterien stehen anatomisch und funktionell in enger Beziehung zum Liquorraum; die äußeren Schichten der Gefäßmedia und -adventitia werden auf dem Liquorweg ver- und entsorgt (346). Im Liquor enthaltene, biologisch aktive Stoffe kommunizieren mit den Zellen dieser Schichten; umgekehrt werden Metaboliten, die in der äußeren Gefäßwand produziert werden, an den Liquor abgegeben. In dieser Studie soll untersucht werden, ob in zeitlicher Korrelation zum Vasospasmus biologisch aktive Substanzen bzw. deren Abbauprodukte in menschlichem Liquor auftreten. Zur Beantwortung dieser Frage wurden zwei Versuchsreihen durchgeführt:

1. Durch einen von uns entwickelten Thrombozytenaggregations-Bioassay sollte erfaßt werden, ob in zeitlicher Korrelation zum Vasospasmus proaggregatorische Aktivität (PAA) im Liquor nachweisbar ist. Im Hinblick auf den Vasospasmus ist die Untersuchung auf PAA deswegen interessant, weil sowohl die Thrombozytenaggregation als auch die Kontraktion glatter Muskelzellen über einen intrazellulären Anstieg des freien Kalziums und Abfall des cAMP-Spiegels ausgelöst werden (111). Die intrazellulären Konzentrationsveränderungen werden durch Angriff biochemischer Substanzen an Rezeptoren der Zellwand induziert; Thrombozyten und glatte Muskelzellen besitzen für eine Reihe von biologisch aktiven Stoffen gleiche Rezeptoreigenschaften (111).
2. Die Bestimmung der Liquor- und Plasmaspiegel des vasoaktiven Arachidonsäuremetaboliten Thromboxan sollte zeigen, ob ein Anstieg der Konzentration beim Vasospasmus auf eine pathophysiologische Bedeutung dieser Substanz hindeutet. Diese Untersuchung an menschlichem Probematerial wurde not-

wendig, nachdem

- in-vitro ein starker konstriktorischer Effekt von TXA_2 auf Hirngefäße festgestellt worden war (79),
- tierexperimentell eine Verschiebung des TXA_2 - PGI_2 -Gleichgewichtes innerhalb spastischer Gefäße zugunsten von TXA_2 gefunden worden war (171, 254)
- und selektive TXA_2 -Synthetasehemmstoffe nach prophylaktischer Applikation bei Tieren und Menschen zum Teil gegen den Vasospasmus wirksam waren (52, 255, 282, 291).

Im einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- a) Unterscheiden sich die Liquorspiegel von Thromboxan bei Kontrollpatienten ohne SAB, bei Patienten nach SAB ohne Vasospasmus und Patienten nach SAB mit Vasospasmus?
- b) Bedingt der ischämische Hirnschaden sekundär einen Anstieg der Thromboxanspiegel im Liquor?
- c) Wird Thromboxan autochthon im zentralen Nervensystem (ZNS) synthetisiert?
- d) Wird Thromboxan in der Prädilektionsphase des Vasospasmus durch eingeblutete Thrombozyten im Liquorraum produziert?
- e) Besteht eine Korrelation zwischen der Menge des zisternalen, geronnenen Blutes nach SAB und den Thromboxanspiegeln im Liquor?

II. MATERIAL UND METHODEN

A. Untersuchungsmaterial

Die Untersuchung wurde an insgesamt 106 Liquorproben und 70 Plasmaproben von 73 Patienten durchgeführt. Am Tag der Probeabnahme erfolgte die Zuteilung der Patienten zu einer von vier Gruppen nach klinischen Kriterien (Tabelle 6). Nur Patienten, die sicher einer der Gruppen zuzuordnen waren, wurden aufgenommen.

Tabelle 6: Gruppeneinteilung der Patienten nach klinischen Kriterien

GRUPPE	DEFINITION	PATIENTEN- ZAHL	LIQUOR-/ PLASMAPROBEN
A	Patienten ohne manifeste Hirnnekrose, kein Blut im Liquor	18	18/11
B	Patienten mit frischer Hirnnekrose, kein Blut im Liquor	20	20/20
C	Patienten mit aneurysmatischer SAB ohne zerebralen Vasospasmus	30	30/27
D	Patienten mit zerebralem Vasospasmus nach aneurysmatischer SAB	15	15/14

- Patienten der Gruppe A hatten keine manifesten Hirnnekrosen bzw. blutigen Liquor. Folgende Diagnosen sind vertreten:

- psychogene Symptome	4 Patienten
- Multiple Sklerose	4 Patienten
- Z. n. Meningitis	4 Patienten
- unklare Kopfschmerzen	4 Patienten
- Radikulitis	1 Patient
- LWS-Syndrom	1 Patient

Alle Liquores dieser Gruppe wurden durch Lumbalpunktion abgenommen.

- Die Gruppe B umfasst acht Patienten mit ischämischem Hirninfarkt, sieben Patienten mit hämorrhagisch bedingter Hirnnekrose nach Schädel-Hirntrauma, hypertensiver Massenblutung oder Stauungsblutung bei Sinusvenenthrombose und fünf Patienten mit intrazerebraler Einblutung bzw. Einklemmung durch Hirntumoren. In jedem Fall liegen sichernde computertomographische Befunde vor. Die Probeabnahme erfolgte in 14 Fällen aus einem Ventrikelkatheter und in sechs Fällen durch Lumbalpunktion. Zwischen Symptombeginn und Probeabnahme vergingen minimal ein Tag (= Tag des Ereignisses) und maximal 32 Tage (Mittelwert $7,9 \pm 7,8$ Tage).

- Patienten mit aneurysmatischer SAB ohne klinische Anzeichen für einen zerebralen Vasospasmus wurden in die Gruppe C aufgenommen. Zum Abnahmezeitpunkt lagen auch keine anderen typischen Komplikationen nach SAB (z.B. Hydrozephalus oder Nachblutung) vor. Die Diagnose SAB wurde durch eine Lumbalpunktion oder computertomographisch verifiziert. Bei fünf von 30 Patienten wurden zwischen drei und sechs serielle Liquorentnahmen vorgenommen. Im Ergebnisteil werden diese Werte getrennt von den unverbundenen Stichproben der Gruppe C als "Verlaufsuntersuchungen" dargestellt.

Bei 26 Patienten gelang angiographisch ein Aneurysmanachweis. In vier Fällen wurde weder ein Angiom noch ein Aneurysma gefunden; da auch diese Patienten wahrscheinlich aus einem Aneurysma geblutet haben (332), wurden sie eingeschlossen.

Die Aufnahme in die Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern erfolgte meistens zwischen dem ersten und dem dritten Tag nach der SAB. 62 % der Patienten ohne Vasospasmus im weiteren Krankheitsverlauf und 73,4 % der Patienten mit späterem Vasospasmus wurden bei Klinikaufnahme in Grad I oder II nach Hunt und Hess (129) eingestuft; SAB-Patienten ohne Vasospasmus wurden relativ häufiger in Grad I, Vasospasmuspatienten in Grad II eingeliefert (Tabelle 7).

In 28 Fällen lag ein kraniales Computertomogramm (CT) aus den ersten sechs Tagen nach der Blutung vor: retrospektiv wurde anhand dieser CTs die Menge des Blutes in den basalen Zisternen von zwei unabhängigen Untersuchern, die die gemessenen TXB -Spiegel im Liquor nicht kannten, mit "wenig", "mittel" oder "viel" beurteilt (Abbildung 3). Von den insgesamt 45 Liquorproben von Patienten mit SAB ohne Vasospasmus (einschließlich der Verlaufsuntersuchungen) wurden 28 aus einem Ventrikelkatheter und 17 lumbal gewonnen. Die Abnahme in der Gruppe C erfolgte zwischen dem ersten Tag (Tag der Blutung) und dem 35. Tag nach der SAB (Mittelwert $7,9 \pm 6,6$, $n=30$; Abbildung 4).

- 15 Patienten mit SAB hatten zum Zeitpunkt der Probeabnahme ein ischämisches Defizit, das sich mit einer Latenz von drei bis maximal 24 Tagen (Mittelwert $12,1 \pm 5,4$ Tage) nach der Blutung progredient entwickelte und die klinischen Charakteristika des zerebralen Vasospasmus erfüllte (Gruppe D). Bei zehn von zehn Fällen, die zur Sicherung der klinischen Diagnose "Vasospasmus" angiographiert wurden, war röntgenologisch eine Gefäßverengung nachweisbar; bei den übrigen Patienten waren andere Ursachen für die klinische Verschlechterung durch CT, Liquorkontrolle und serologisches Labor ausgeschlossen worden. Die Spiegel von acht seriell entnommenen Proben werden bei den Verlaufsuntersuchungen aufgeführt.

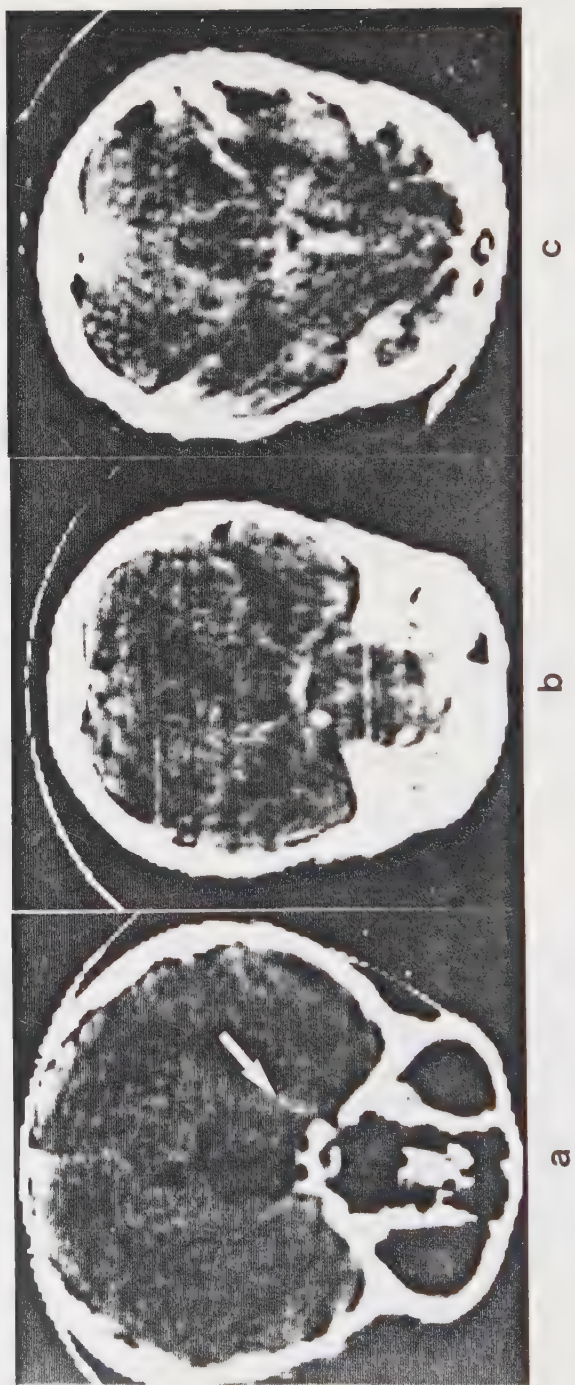


Abbildung 3

Abbildung 3

Repräsentative Beispiele für die Einteilung der Blutmenge in den basalen Zisternen bei Patienten mit SAB anhand von Computertomogrammen aus den ersten sechs Tagen nach der Blutung. Geronnenes Blut stellt sich auf den Aufnahmen hyperdens dar.

- a) "wenig" Blut in den basalen Zisternen (Pfeil)
- b) "mittel"-mäßig viel Blut in den basalen Zisternen
- c) "viel" Blut in den basalen Zisternen

Tabelle 7: Gradeinteilung der Patienten mit SAB nach HUNT u. HESS bei Klinikeinlieferung

GRAD NACH HUNT u. HESS	PATIENTEN OHNE SPÄTEREN VASOSPASMUS	PATIENTEN MIT SPÄTEREM VASOSPASMUS
I	10 (47,7 %)	4 (26,7 %)
II	3 (14,3 %)	7 (46,7 %)
III	4 (19,0 %)	4 (26,7 %)
IV/V	4 (19,0 %)	-
insgesamt	21	15

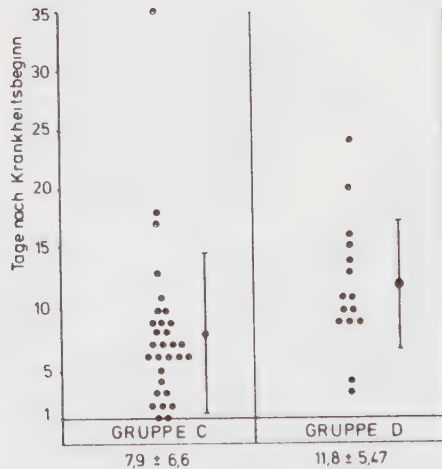


Abbildung 4

Abnahmetage der Liquorproben bei SAB-Patienten ohne Vasospasmus (Gruppe C) bzw. mit Vasospasmus (Gruppe D)

Die Proben wurden zwischen dem dritten und dem 24. Tag nach der SAB abgenommen (Mittelwert $11,8 \pm 5,47$ Tage). Die Abnahme erfolgte somit in Gruppe D im Schnitt etwas später als in Gruppe C. Alle Proben mit einer Ausnahme wurden ventrikulär entnommen.

Abbildung 5 zeigt, daß die Altersverteilung in den vier Gruppen vergleichbar war. In der SAB- und Vasospasmusgruppe überwog der Anteil der Frauen - Untersuchungen an größeren Kollektiven deuten jedoch nicht auf eine Geschlechtsprädisposition dieser Erkrankung hin (201, 332). In der Literatur sind für die Spiegel von Thromboxan B in Plasma und Serum keine Geschlechtsunterschiede festgestellt worden (179, 214).

Kein Patient hat in den letzten 14 Tagen vor Probeentnahme aggregationshemmende bzw. Prostaglandinsynthese-blockende Pharmaka (89) eingenommen.

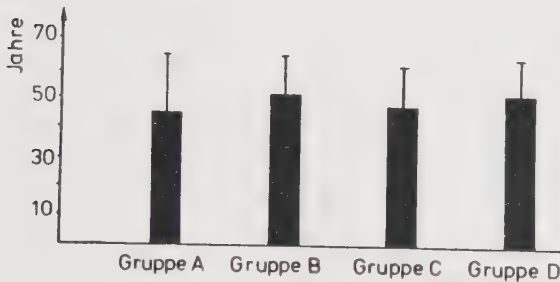


Abbildung 5

Altersverteilung der Patienten in den vier Gruppen

B. Methoden

1. Thrombozytenaggregationstest (IAI)

1.1 Prinzip des IAI

In plättchenreichem Plasma (PRP) läßt sich durch Zugabe von Adenosin -Diphosphat (ADP) eine Thrombozytenaggregation induzieren. Die Thrombozytenaggregation kann photometrisch anhand einer Abnahme der optischen Dichte bzw. Zunahme der Transmission der PRP - Probe registriert werden (35, 36). ADP verursacht eine reversible Aggregation, der eine partielle Desaggregation folgen kann. Abhängig von der verwendeten ADP-Konzentration, der Zeit nach Blutentnahme und interindividuellen Schwankungen geht die erste Aggregationswelle direkt oder nach vorübergehender Desaggregation in eine zweite, irreversible Aggregation über (169).

Bei konstanter Konzentration des zugeführten ADPs nimmt innerhalb der ersten Stunde nach Blutabnahme die Amplitude der ersten Aggregationswelle mit der Zeit zu, die nachfolgende Desaggregation nimmt gleichzeitig ab (40, 309). Abbildung 6 zeigt diesen gesetzmäßigen Ablauf in vier Aggregationstests mit PRP einer gesunden Versuchsperson 20 bis 40 Minuten nach Blutabnahme.

Zur Erfassung von proaggregatorischer Aktivität (PAA) im Liquor führten wir genau 30 Minuten nach Blutabnahme nacheinander im Abstand von jeweils fünf Minuten drei Aggregationsmessungen durch:

- a) 1 ml PRP + 20 l zellfreier, autologer Liquor
- b) 1 ml PRP + 20 l zellfreier, autologer Liquor + 1 μ M ADP
- c) 1 ml PRP + 1 μ M ADP

Die Anwesenheit von viel PAA in dem Liquorzusatz würde in a) alleine eine Aggregation induzieren. Fehlende Aggregation in a), jedoch eine relativ stärkere Aggregation in b) als in c) würde auf Spuren einer PAA in dem Liquor hinweisen. Eine Zunahme der Aggregation in c) verglichen mit b) entspräche dagegen dem normalen zeitlichen Ablauf ohne Anhalt auf PAA im Liquorzusatz.

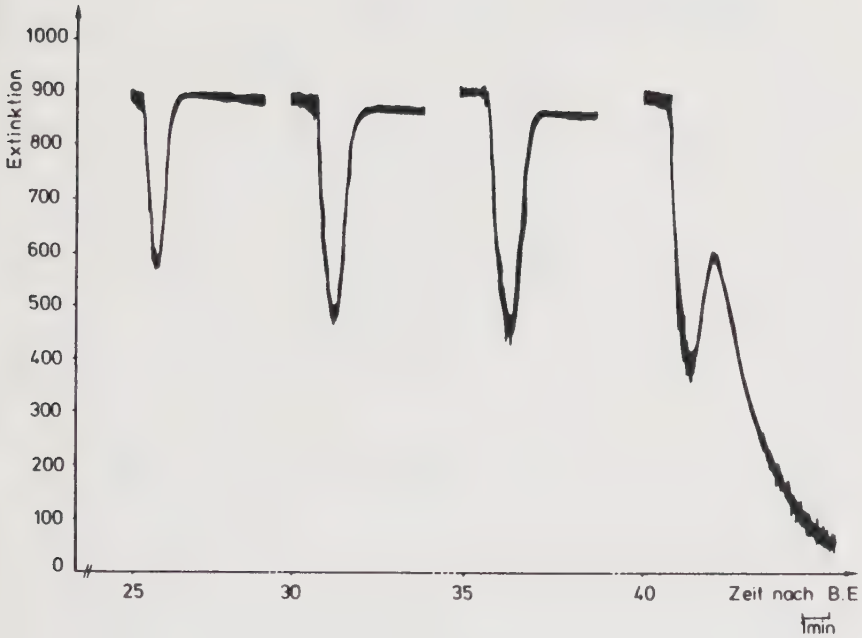


Abbildung 6

Zunahme der Amplitude der ersten Aggregationswelle und Abnahme der Desaggregation mit der Zeit nach Blutentnahme. Die Auslösung der Aggregation erfolgte jeweils mit 1 µM ADP

Abbildung 7 gibt ein repräsentatives Beispiel für den Versuchsablauf wieder. Die Zugabe von 20 µl zellfreiem Liquor eines Patienten ohne zerebrale Erkrankung zu 1 ml autologem PRP kann in a) keine Aggregation auslösen, die Aggregation im Ansatz b) ist schwächer als in c): daraus kann geschlossen werden, daß in dem Liquorzusatz in a) und b) keine PAA war.

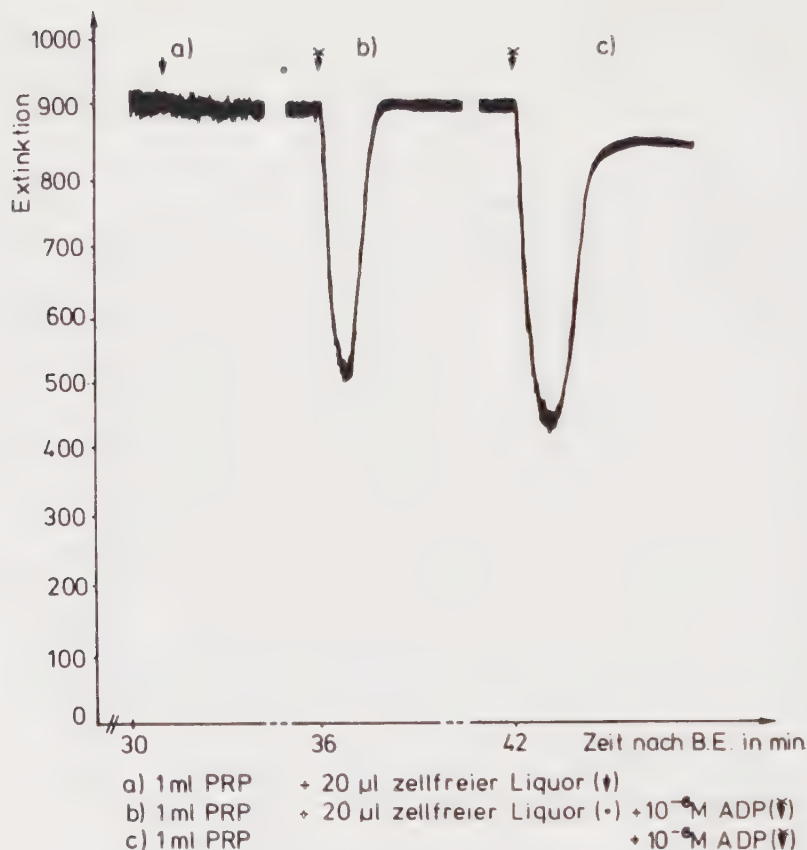


Abbildung 7

Repräsentatives Beispiel für einen IAT mit Liquor eines Patienten, der keine proaggregatorische Aktivität enthält. Liquor alleine kann in a) keine Aggregation auslösen. Liquor plus ADP induzieren in b) eine schwächere Aggregation als ADP alleine in c). Der Unterschied zwischen b) und c) entspricht der normalen, zeitlich bedingten Aggregabilitätssteigerung.

1.2 Materialien für den IAT

Der IAT wurde mit Probematerial von acht Kontrollpersonen (Gruppe A), elf Patienten mit SAB ohne Vasospasmus (Gruppe C) und acht Patienten mit Vasospasmus (Gruppe D) durchgeführt. In fünf Fällen wurden seriell entnommene Proben auf PAA untersucht.

Das Blut wurde durch frische Punktion der Cubitalvene nach sorgfältiger Desinfektion und Stauzeit unter einer Minute mit einer dickkalibrigen Kanüle (Größe 1) entnommen. Die Polypropylen-spritze, in die 1 ml 3,8 %-iges Natriumcitrat vorgelegt war, wurde genau auf 10 ml aufgezogen und sofort durch vorsichtiges Kippen gemischt. Sämtliche Liquorproben der beiden Versuchsgruppen tropften direkt aus Ventrikelkathetern in Polystyrolröhrchen ohne chemische Zusätze ab.

Zur Messung der Thrombozytenaggregation verwendeten wir ein Aggregometer der Firma Braun. Bei diesem Gerät wird ein Polystyrolröhrchen mit 1 ml PRP in einen auf 37°C vorgeheizten Aluminiumblock gesetzt. Die Probe wird durch einen Magnetmixer mit einer Rührgeschwindigkeit von 1000 Umdrehungen/Minute gemischt. Das Röhrchen befindet sich im Strahlengang einer Wolframlampe. Eine Photozelle nimmt das durch die Probe fallende Licht auf. Die Induktion der Thrombozytenaggregation nach einer Minute Inkubationszeit in dem Aluminiumblock bewirkt eine größere Lichtdurchlässigkeit der Probe. Diese Zunahme der "Transmission" wurde über einen Kompensationsschreiber kontinuierlich über fünf Minuten graphisch registriert.

Als aggregationsauslösende Substanz wurde ADP in einer Konzentration von 1 μM verwendet; diese Konzentration induziert eine submaximale Thrombozytenaggregation (35, 36). Die Gebrauchslösung entstand durch Verdünnung einer Stammlösung von 0,53 μg / 10 μl ADP mit 0,1 m Iris-Puffer, pH 7,4 (ADP der Firma Boehringer Mannheim). Die in größeren Mengen hergestellte Stammlösung wurde in Küvetten bei -20°C aufbewahrt. Die Gebrauchslösung wurde jede Woche neu zubereitet und zwischen den Versuchen bei -20°C eingefroren.

1.3 Versuchsablauf

Das Citratblut wurde bei Zimmertemperatur ins Labor gebracht. Höhere Temperaturen reduzieren die Aggregierbarkeit der Thrombozyten, Kälte führt dagegen zu spontaner Aggregation (40, 146). Genau 15 Minuten nach Entnahme wurde das Blut in mehreren Portionen für fünf Minuten bei 150 g und Raumtemperatur zentrifugiert. Der Überstand enthält PRP; er wurde vorsichtig abpipettiert, in einem Polystyrolröhrchen gesammelt und durch mehrmaliges langsames Kippen gemischt. Anschließend wurden jeweils 1 ml PRP in drei Meßröhrchen pipettiert. Durch dieses Verfahren soll gewährleistet sein, daß die Thrombozytenzahl in den drei Versuchsansätzen gleich ist. Die Meßröhrchen wurden bis zum Versuch mit Parafilm verschlossen, um eine Zunahme der Aggregationsneigung durch Anstieg des pH-Wertes bei Abdampfen von CO₂ zu verhindern (40, 236).

Erythrozytenverunreinigtes PRP wurde nochmals zentrifugiert. Stark trübes - z.B. lipämisches Plasma - wurde nicht verwendet, da dabei stark deformierte Aggregationskurven entstehen (156). Es war nicht Ziel der Studie, die Thrombozytenaggregationen verschiedener Individuen bzw. zu verschiedenen Zeitpunkten zu vergleichen, sondern einen Bioassay zur Identifizierung der PAA im Liquor durchzuführen: eine "inter assay" Standardisierung der IATs durch Einstellen auf eine definierte Plättchenzahl im PRP war daher nicht notwendig.

Die autologen Liquorproben wurden sofort nach Entnahme eiskühlt und in einer Kühlzentrifuge (4°C) zehn Minuten lang bei 1500 g zentrifugiert. Der zellfreie Überstand wurde abpipettiert.

Genau 30 Minuten nach der Blutabnahme wurde zu dem ersten Meßröhrchen mit 1 ml PRP nach einminütiger Vorinkubation in dem Aggregometer 20 µl Liquor zugesetzt. Die Thrombozytenaggregation wurde über fünf Minuten bei laufendem Magnetmixer graphisch registriert. Die Versuche mit den Testansätzen b) und c) liefen in analoger Weise nach 36 bzw. 42 Minuten ab (Abbildung 8).

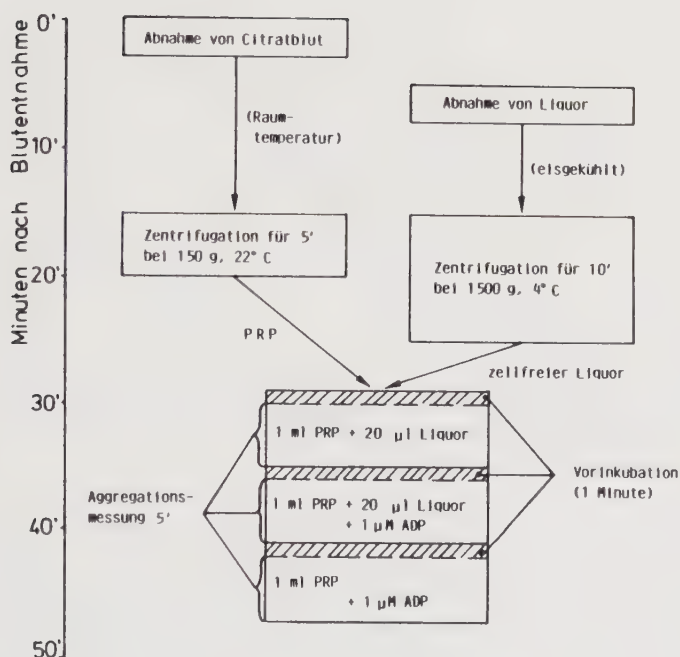


Abbildung 8
Versuchsablauf des IAT

1.4 Versuchsauswertung

Die Auswertung der Aggregationskurven erfolgte nach einer Methode von Cavallero (49). Die Methode erlaubt es, allen Phasen der ADP-induzierten Aggregation einen numerischen Index zuzuordnen und ermöglicht einen quantitativen Vergleich unterschiedlicher Kurvenformen unter der Voraussetzung, daß dieselbe stimulierende Substanz, Konzentration und Plättchenzahl verwendet wurde.

Die parabolischen Aggregationskurven müssen sorgfältig mit Linien zur Deckung gebracht werden. Die Segmente dieser Linien beschreiben formal fünf Grundmuster (49) der auftretenden Aggregationen (Abbildung 9):

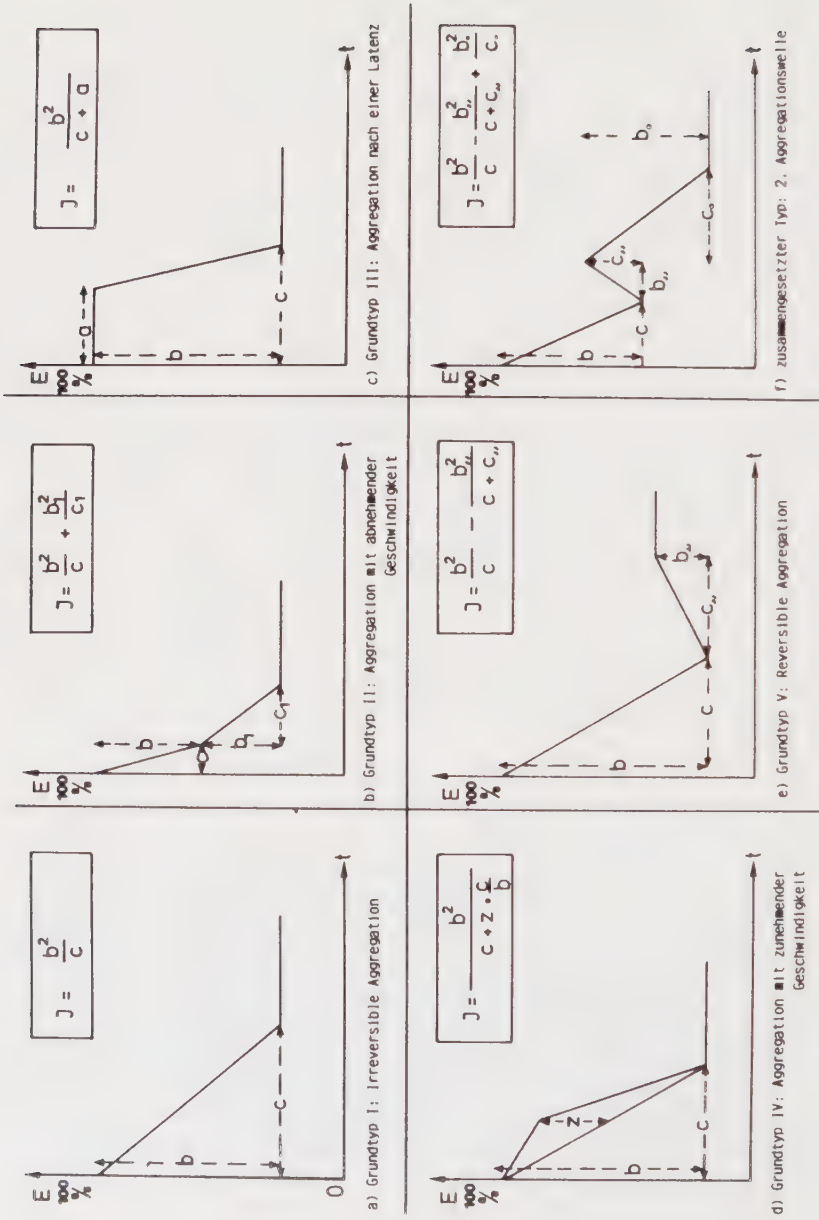


Abbildung 9

Abbildung 9

Formale Darstellung der bei ADP-induzierten Aggregationen auftretenden Kurvenformen. Durch Berechnung eines numerischen Index mit Hilfe der mathematischen Formeln nach CAVALLERO (49) können die unterschiedlich geformten Aggregationskurven miteinander verglichen werden.

Typ I : Irreversible Aggregation ohne Desaggregation

Typ II : Aggregation mit abnehmender Geschwindigkeit

Typ III: Aggregation nach einer Latenz

Typ IV : Aggregation mit zunehmender Geschwindigkeit

Typ V : Reversible Aggregation gefolgt von einer
Desaggregation

Weitere Formen können sich aus diesen Grundmustern zusammensetzen. Abbildung 9 f zeigt die häufigste zusammengesetzte Form nach ADP-induzierter Aggregation.

In die Berechnung des numerischen Index geht die Amplitude der Aggregationswelle b und die Zeit nach Beginn der Aggregation c ein. Der Quotient b/c gibt die Geschwindigkeit der Aggregation an. Die Formel b^2/c , d.h. Amplitude $\times$ Geschwindigkeit, stellt den formal einfachsten Aggregationsvorgang von Typ I dar (Abb. 9 a). Die übrigen Formeln leiten sich aus diesem Beispiel ab. Bei einer Desaggregation (Typ V) muß die Zeit von Beginn der Aggregation miteingerechnet werden, da Aggregation und Desaggregation gleichzeitig ablaufen, die Desaggregation jedoch erst graphisch erfaßbar wird, wenn sie die Aggregation übertrifft (Abb. 9 e).

Es wurde ein Index für jedes Teilsegment der Aggregationskurven und ein globaler Index berechnet; darüber hinaus registrierten wir, ob der Liquorzusatz einen Wechsel des Grundmusters induzierte.

1.5 Gültigkeit des Verfahrens

Die Gültigkeit der Methode wurde an Probematerial von acht Kontrollpatienten ohne zerebrale Erkrankungen überprüft (Tabelle 8). Kein Liquor alleine konnte im Testansatz a) eine Aggregation induzieren. Der globale Index I der Aggregationen war in jedem Fall in c) höher als in b) - die Quotienten I_b/I_c lagen alle unter 1. Der Mittelwert aller Quotienten war $0,68 \pm 0,29$ ($n=8$). Die Zunahme der Aggregation von b) nach c) beruhte auf folgenden Faktoren:

- Die Amplitude der 1. Aggregationswelle nahm mit nur einer Ausnahme (Fall Nr. 7) durch die zeitliche Verzögerung zu.
- Das Ausmaß der Desaggregation verringerte sich in fünf von acht Fällen (Fall Nr. 2, 3, 4, 5 und 7).
- In einem Fall trat eine 2. Aggregationswelle hinzu (Wechsel von Typ V nach Typ VI); dreimal ging eine reversible (Typ VI) in eine irreversible Aggregation (Typ II) über.

Keiner der Liquores enthielt nach diesen Ergebnissen PAA, die zu einem I_b/I_c - Quotienten größer als eins geführt hätte.

Die Zunahme der Aggregabilität mit der Zeit unterliegt offensichtlich einer starken Variabilität. Ein "Normalwert" für die durch eine Verzögerung von fünf Minuten induzierte Aggregationssteigerung kann nicht angegeben werden. Mit dem IAT ist deswegen nur eine qualitative Aussage über die Anwesenheit einer aggregationsauslösenden Substanz im Liquor zu treffen.

Nr	Ansatz	Aggregations- typ	1.Welle	Desagg.	2.Welle	Index I	Quotient I_b/I_c
1	a	-	-	-	-	-	0,14
	b	V	192,2	37,8	-	154,4	
	c	VI	1157,1	240,9	178,1	1094,3	
2	a	-	-	-	-	-	0,82
	b	VI	1309,1	145,2	18	1181,9	
	c	VI	1536,4	108,0	7,7	1436	
3	a	-	-	-	-	-	0,58
	b	VI	972	1	129,4	1100,4	
	c	II	1891,1	-	-	1891,1	
4	a	-	-	-	-	-	0,87
	b	VI	624,1	7,1	306,2	923,2	
	c	II	1058,8	-	-	1058,8	
5	a	-	-	-	-	-	0,41
	b	V	1089	182,5	-	906,5	
	c	II	2198,3	-	-	2198,3	
6	a	-	-	-	-	-	0,95
	b	V	531,6	177	-	354,5	
	c	V	560,1	189,4	-	370,7	
7	a	-	-	-	-	-	0,96
	b	V	2000	420,2	-	1579,7	
	c	V	1711,1	66	-	1645,1	
8	a	-	-	-	-	-	0,74
	b	V	869,1	405,6	-	463,5	
	c	V	1157,1	528,1	-	629,1	

$0,68 \pm 0,9$

Tabelle 8: Ergebnisse des IAT bei 8 Patienten ohne SAB und ohne Hirnnekrose

2. Thromboxanbestimmung

2.1 Prinzip der Bestimmung

Die Konzentration von TXA_2 kann aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von 30 sec in biologischem Material nicht direkt gemessen werden. Thromboxan B_2 (TXB_2) ist das spontane Hydrolyseprodukt von TXA_2 ; TXB_2 ist in wässriger Lösung stabil, seine biologische Halbwertszeit im Plasma beträgt beim Kaninchen 20 Minuten (179) und beim Affen um 10 Minuten (151). TXB_2 wird quantitativ aus TXA_2 gebildet - seine Spiegel in Körperflüssigkeiten zeigen indirekt die Syntheserate von TXA_2 an. TXB_2 kann über einen handelsüblichen Radioimmunoassay bestimmt werden (87).

2.2 Verwendete Materialien

Alle Liquor- und Plasmaproben der Patienten in den Gruppen A-D und 23 seriell entnommene Liquores von fünf Patienten wurden auf TXB_2 untersucht. Die Proben wurden in vorgekühlte Polypropylen - röhrchen abgenommen, aufbewahrt bzw. weiterverarbeitet - die Adhäsion von TXB_2 an Polypropylen ist minimal, an andere Kunststoffe oder nicht silikonisiertes Glas jedoch beträchtlich.

In die Röhrchen war 100 μl eines Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) - Indomethacin Gemisches vorgelegt. EDTA sollte eine Thrombozytenaggregation und damit eine Freisetzung von TXA_2 nach Probeentnahme verhindern, der Cyclooxygenasehemmer Indomethacin eine weitere Metabolisierung der Arachidonsäure (340). Die Gebrauchslösung bestand aus einer 7,5 %-igen EDTA-Lösung und $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ Indomethacin im Verhältnis 40:1, pH 7,4. Sie wurde alle 14 Tage aus einer EDTA- und Indomethacin-Stammlösung neu zubereitet, bei 4°C aufbewahrt und unmittelbar vor Probeabnahme in die Röhrchen pipettiert. Für die EDTA-Stammlösung wurden 9,6 g EDTA - Dinatrium Salz (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO 63178) in 80 ml Aqua dest gelöst, mit konzentrierter Natronlauge auf einen pH - Wert von 7,5 eingestellt und mit Aqua dest auf 100 ml aufgefüllt. Die Indomethacin-Stammlösung setzte sich aus 36mg Indomethacin (Reinheitsgrad 99,9 % - Firma Pfannenschmidt, Hamburg) und

5 ml Äthanol abs. zusammen. Dies ergab eine gelbe bis gelbgrüne Lösung mit einem pH-Wert von 5. Indomethacin ist in wässrigen Lösungen bei saurem pH mehrere Wochen stabil (65). Die spontane Degradation zu p-Chlorobenzoat und 2-Methyl-5-Methoxy-Indol-3-Essigsäure geht mit einem Verlust der gelben Farbe einher (219). Die Stammlösung wurde bei 4°C aufbewahrt, regelmäßig auf Entfärbung kontrolliert und monatlich neu zubereitet. Die endgültige Indomethacinkonzentration bei Zumischung von 2 ml Probematerial war 9 µg/ml - diese Konzentration interferiert nicht mit dem RIA.

In den Vorversuchen zu dieser Studie wurden die TXB₂ Spiegel im Labor von Prof. Dr. E. Hiller, III. Medizinische Klinik der Universität München, durch Dr. H. Riess und Frl. Reinhardt mit einem Tritium-RIA bestimmt. Nach vielversprechenden Ergebnissen haben wir selbst einen TXB₂-RIA durchgeführt. Wir entschieden uns für einen ¹²⁵J RIA Kit der Firma New England Nuclear (Boston, MA). Jodmarkiertes TXB₂ ist erst seit 1983 käuflich verfügbar: die höhere spezifische Aktivität von ¹²⁵J im Vergleich zu ³H bringt den Vorteil einer gesteigerten Sensitivität des Assays. Bei Messungen mit dem ¹²⁵J RIA und dem ³H RIA ergeben sich nach Angaben der Firma im Bereich von 80 pg/ml bis 500 pg/ml vergleichbare Werte. Wir haben deshalb die in den Vorversuchen untersuchten Proben in die Ergebnisse mitaufgenommen.

Die Separation der radioaktiv markierten Antigen-Antikörperkomplexe von freiem Antigen erfolgte durch Präzipitation mit Polyäthylenglykol und Zentrifugation bei 1500 g für 30 Minuten.

Die Empfindlichkeit des RIAs war 18 pg (B₅₀, Abbildung 10; *), die Reproduzierbarkeit innerhalb eines Assays betrug 9 % (SD 4,7 %, n=8; *) und zwischen verschiedenen Assays 7,3 % (SD 6,6 %, n=8; *). Die Genauigkeit wird mit 98,7 % (**) angegeben. Die untere Nachweisgrenze ("Sensitivität") lag bei 1 pg/0,1 ml (*); Proben, die mehr als 80 pg/0,1 ml TXB₂ enthielten, wurden nach adäquater Verdünnung mit dem mitgelieferten Puffer nochmals gemessen. Das TXB₂-Antiserum band maximal 58,4 % (*) des Antigens bei Antikörperüberschuß. Der Antikörper ist hochspezifisch für TXB₂. Die Firma gibt folgende Kreuzreaktivitäten mit anderen Fettsäuremetaboliten an:

% Kreuzreaktivität (**)

PGD ₂	3,9
PGE ₂	0,23
PGF _{2α}	0,07
PGE ₁	0,06
6-K-PGF _{1α}	0,06
PGF _{1α}	0,02
PGA ₂	0,007
Arachidonsäure	0,005
DHKPGE ₂	0,003
PGA ₁	0,002
andere Fettsäuren	<0,001

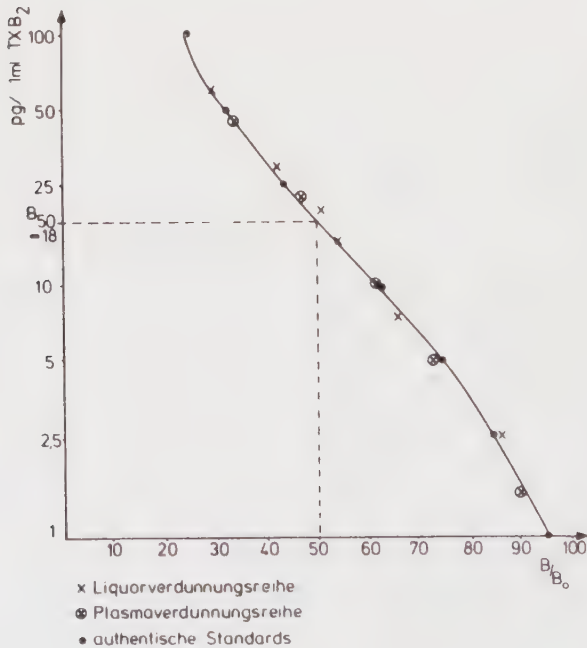


Abbildung 10

Standardkurve des TXB₂-RIAs; B₅₀ = 18 pg/ml gibt die Menge TXB₂ in der Probe an, bei der 50 % des Antikörpers gebunden sind (Maß für die Empfindlichkeit des Tests). Die Kurve von seriell verdünnten Liquor- und Plasmaproben verläuft parallel zur Standardkurve.

Zur Überprüfung der Spezifität des Tests wurden eine Liquor- und eine Plasmaprobe mit bekannter TXB_2 -Konzentration seriell verdünnt und die Verdünnungsreihe analysiert. Die daraus abgeleitete Kurve ist der durch die authentischen Standards festgelegten Kurve parallel (Abbildung 10). Die gemessenen Spiegel entsprachen den erwarteten Werten.

* : Ergebnisse aus eigenen Versuchen

** : Angaben der Herstellerfirma

2.3 Versuchsaufbau

Die lumbalen Liquorproben wurden bei diagnostisch oder therapeutisch indizierten Lumbalpunktionen im Anschluß an das Routinematerial abgenommen. Der Großteil der Patienten war intensivpflichtig und hatte zur Kontrolle des Hirndrucks eine Liquordrainage über ein parietales Bohrloch in einem Seitenventrikel. Die Ventrikelkatheter erlaubten bei diesen Patienten wiederholte Liquorabnahmen; die ersten, im Katheter gestauten Tropfen wurden jeweils verworfen. Der Liquor tropfte direkt auf das in vorgekühlte Polypropylenröhrchen vorgelegte EDTA-Indomethacin Gemisch bis zu einer Markierung bei 2 ml, wurde durch mehrmaliges, vorsichtiges Kippen gemischt und bis zur Weiterverarbeitung in den Kühlschrank gestellt.

Eine identische Menge Blut wurde durch frische Punktion einer großen Armvene mit einer dickkalibrigen Kanüle nach Stauung unter einer Minute abgenommen. Material aus traumatischen Punktionen wurde nicht verwendet, weil dabei aus aktivierten Thrombozyten freigesetztes Thromboxan das Ergebnis für die zirkulierenden TXB_2 -Spiegel verfälscht. Das Blut wurde nicht abgezogen, sondern tropfte direkt in die mit EDTA-Indomethacin vorbereiteten, gekühlten Polypropylenröhrchen und wurde durch vorsichtiges Kippen gemischt.

Iatrogene Faktoren, die die TXB_2 -Spiegel im Liquor oder Plasma durch Thrombozytenaktivierung artifiziell beeinflussen könnten - z.B. die neurochirurgische Anlage eines Bohrloches oder eine Angiographie - lagen mindestens 48 Stunden zurück.

Die Liquor- und Blutproben wurden sofort nach der Blutentnahme eisgekühlt ins Labor gebracht und dort in einer Kühlzentrifuge bei 2000 g und 4°C für zehn Minuten zentrifugiert. Plasma und zellfreier Liquor wurden vorsichtig abpipettiert und in jeweils zwei getrennten Portionen in Eppendorfhütchen bei -40°C eingefroren. Erythrozytenverunreinigte oder hämolytische Plasmaproben wurden nicht verwendet. Zwischen Liquorabnahme und Einfrieren der Probe vergingen in keinem Fall mehr als 30 Minuten. Bei allen Arbeitsgängen wurde auf streng standardisierte Bedingungen geachtet (192).

Die eingefrorenen Proben wurden nummeriert, gesammelt und erst wieder für den RIA - spätestens innerhalb von drei Monaten - aufgetaut. Der RIA wurde in der vom Hersteller genau beschriebenen Weise mit nicht extrahierten Proben durchgeführt und in einem Gammacounter eine Minute pro Probe ausgezählt. Jeder Ansatz wurde doppelt pipettiert und bestimmt.

2.4 Auswertung des RIAs

Die "counts per minute" (cpm) jeder Doppelbestimmung wurden gemittelt. Die "net counts" (B) errechneten sich durch Subtraktion des Leerwertes von den durchschnittlichen cpm. Die prozentuale Bindung (% B/B₀) für jeden Standard und jede Probe erhält man durch die Formel:

$$\frac{\% B}{B_0} = \frac{\text{net counts der Standards bzw. der Probe}}{\text{net counts des 0-Standards}}$$

% B/B₀ wurde auf semilogarithmischem Papier gegen pg TXB₂ aufgetragen. Anhand der prozentualen Bindungen der Standards wurde eine Standardkurve konstruiert (Abbildung 10). Die Pikogramme TXB₂ jeder Probe ließen sich durch Interpolation von der Standardkurve ermitteln. Die Multiplikation mit dem jeweiligen Verdünnungsfaktor ergab die Konzentration TXB₂ in pg/ml.

3. Thrombozytenzählung im Liquor

Alle nach subarachnoidaler Einblutung entnommenen Liquorproben wurden auf Thrombozyten untersucht. Bei der Liquorabnahme im Rahmen der Thromboxanuntersuchung wurden zusätzlich 0,5 ml in ein EDTA-beschichtetes Röhrchen gefüllt und anschließend 200 µl davon in ein "Thrombo-Plus" Röhrchen (Firma Sarstedt, Nürnberg-Rommelsdorf) weiterpipettiert. Die Lösung in dem Röhrchen (2 ml) führt zur Lyse von Erythrozyten und Leukozyten. Mit dem Gemisch wurde eine Fuchs-Rosenthal Zählkammer beschickt. Nach zehnmütiger Aufbewahrung in einer feuchten Kammer zur Sedimentation der Blutplättchen zählten wir die Thrombozyten aller Gruppenquadrate (3,2 µl Volumen) im Phasenkontrastmikroskop aus. Die Differenzierung der Thrombozyten von Fremdkörpern und Detritus bereitete in einigen Fällen Schwierigkeiten: die Thrombozyten konnten jedoch meistens anhand ihrer Größe, ihrer Eigenbeweglichkeit, eines zirkulären, hellen Hofes und ihrer Fluoreszenz bei Verstellen der Mikrometerschraube identifiziert werden. Die Thrombozytenzahl in einem µl Liquor erhielten wir durch Multiplikation mit dem Verdünnungsfaktor 3,125.

C. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die Mittelwerte eines Kollektivs und die Standardabweichung (SD) herangezogen.

Der Vergleich zweier nicht normal verteilter, unabhängiger Stichproben erfolgte durch den Mann-Whitney Test.

Mehr als zwei unabhängige, nicht normal verteilte Stichproben wurden mit der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis parameterfrei verglichen. Zur Bestimmung der Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven wurde der Dunn-Test verwendet.

Die Vierfeldertafel zur Untersuchung der Abhängigkeit der TXB_2 -Spiegel im Liquor von der Blutmenge in den basalen Zisternen wurde mit Hilfe des G - Tests nach Woolf ausgewertet (244).

D. Kritik der Methoden

1. Untersuchungsmaterial

Eine Angiographie zum Nachweis der Diagnose Vasospasmus wurde in Anbetracht der Komplikationen dieser Untersuchung nur bei strenger klinischer Indikation durchgeführt. Durch das charakteristische zeitliche Profil der Symptomentwicklung und den Ausschluß anderer Ursachen für ein ischämisches Defizit galt der Vasospasmus der übrigen in Gruppe D aufgenommenen Patienten als gesichert. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß Patienten der Gruppe C einen asymptomatischen, und deshalb klinisch nicht erkannten Vasospasmus hatten. Die Signifikanz eines Unterschiedes zwischen Gruppe C und Gruppe D wäre dadurch geringer.

Die $1XB_2$ -Bestimmung wurde an ventrikulären und lumbalen Liquorproben ohne ausdrückliche Differenzierung vorgenommen. Untersuchungen an Serotonin (303), $PGF_{2\alpha}$ (108, 159), Norepinephrin (261) und einer nicht identifizierten vasokonstriktorischen Substanz (148) zeigten, daß nach einer SAB die ventrikulären, zisternalen und lumbalen Konzentrationen nicht signifikant unterschiedlich sind. Für Serotonin, Norepinephrin und die primären Prostaglandine sind aktive Transportmechanismen vom Liquor in das Blut beschrieben (25, 66, 108, 235), die unter physiologischen Bedingungen zu einem ventrikulo-lumbalen Gradienten führen (263). Durch Liquorzirkulationsstörungen, die nahezu immer nach SAB vorliegen (70), vermischt sich offensichtlich ventrikulärer, zisternaler und lumbaler Liquor und die Gradienten verschwinden. Aufgrund dieser Überlegung ist es wahrscheinlich, daß auch für $1XB_2$ nach einer SAB kein ausgeprägter Konzentrationsunterschied zwischen lumbalem und ventrikulärem Liquor besteht. Leider war es nicht möglich, diese Hypothese zu überprüfen, weil durch die an die klinische Indikation gebundenen Abnahmebedingungen nicht simultan entnommene ventrikuläre und lumbale Proben vorlagen. Ein Kontrollkollektiv mit normalen ventrikulären bzw. zisternalen Liquores stand ebenfalls nicht zur Verfügung.

2. Thrombozytenaggregationstest

Der Thrombozytenaggregationstest erlaubt nur eine qualitative Aussage über die Existenz einer proaggregatorischen Substanz im Liquor. Die Zunahme der Amplitude der ersten Aggregationswelle und die Abnahme der Desaggregation innerhalb der ersten Stunde nach Blutabnahme ist bei ADP-induzierten Aggregationen ein konstant zu beobachtendes Phänomen, das Ausmaß unterliegt jedoch einer starken individuellen Schwankungsbreite bzw. hängt von Faktoren ab, die durch gut standardisierte Abnahme- und Versuchsbedingungen nicht zu vereinheitlichen sind.

Der TAT erfaßt nicht sehr kurzlebige proaggregatorische Substanzen im Liquor, die spontan zu biologisch inaktiven Metaboliten abgebaut werden. Bei Testbeginn 30 Minuten nach der Liquorabnahme sind diese Substanzen auf nicht mehr nachweisbare Konzentrationen abgesunken (Abbildung 11). Bei Nachweis von PAA im Liquor müssen die zugrundeliegenden Substanzen aufgrund dieser theoretischen Überlegungen mindestens eine Halbwertszeit von länger als 9 Minuten haben, damit noch mehr als 10% der ursprünglichen Konzentration bei Blutabnahme vorhanden ist.

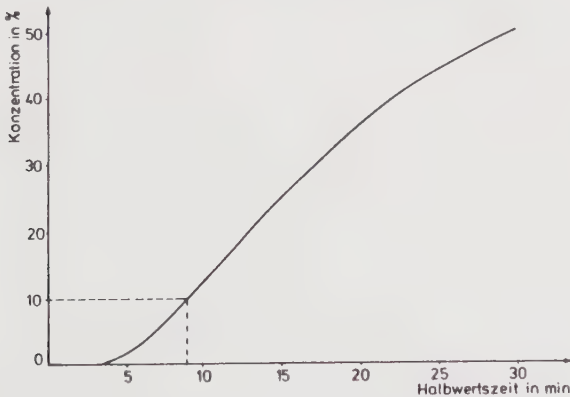


Abbildung 11: Konzentration einer biologischen Substanz 30 Minuten nach ihrer Entstehung in Abhängigkeit von der Halbwertszeit. Die gestrichelte Linie zeigt an, daß von einer Substanz mit einer Halbwertszeit von 9 min nach 30 min noch 10 % der Ausgangskonzentration nachweisbar sind.

3. Thromboxanbestimmung

Die Bestimmung der TXB_2 -Spiegel im Plasma kann durch bei der Blutabnahme stimulierte Thrombozyten verfälscht sein. Dieser systemische Fehler wird durch eine atraumatische Punktionstechnik und Abnahme auf EDTA-Indomethacin klein gehalten, jedoch nicht vollständig vermieden. Die Reproduzierbarkeit ist höher, wenn TXB_2 im Serum nach Koagulation in einem Glasröhrchen bei 37°C für 30 Minuten (214) oder TXB_2 -Metaboliten im 24-Stunden Urin (168) gemessen werden.

Der Schwerpunkt unserer Studie war auf die Bestimmung der TXB_2 -Spiegel im Liquor gelegt. Dort ist eine artifizielle Thromboxansynthese durch Thrombozyten bei Probeabnahme kaum zu befürchten. Die Spiegel im simultan entnommenen Plasma waren notwendig, um auszuschließen, daß die Liquorspiegel hauptsächlich durch eine Diffusion von TXB_2 durch eine geschädigte Blut-Liquorschranke entstanden sind. Aussagen über die aktuell zirkulierenden TXB_2 -Spiegel sind jedoch nur anhand einer Messung im Plasma möglich: bei Serumbestimmungen sind aufgrund der variablen Zahl und Aktivierbarkeit der Thrombozyten im Testsystem keine Rückschlüsse auf die aktuelle Plasmakonzentrationen möglich; die Spiegel im 24-Stunden Urin sind andererseits nicht mit den TXB_2 -Konzentrationen in einer punktuell entnommenen Liquorprobe korrelierbar.

Einige Autoren empfehlen die Extraktion von Prostaglandinen und Thromboxan durch Chromatographie und organische Lösungsmittel vor dem RIA (227, 249): Proteine und andere Substanzen könnten sonst die Bindung des Antigens an den Antikörper oder die Separation der präzipitierenden Komplexe beeinträchtigen; hohe Konzentrationen an Fettsäuren könnten mit dem Antiserum kreuzreagieren. Demgegenüber steht die Beobachtung, daß die bei der Extraktion verwendeten Reagenzien ihrerseits mit dem RIA interferieren, hohe "Leerwerte" verursachen und die Reproduzierbarkeit senken (179, 192). Die Extraktion erfordert eine Reihe von Arbeitsschritten, die das Risiko systemischer Fehler erhöhen.

Die in unserer Studie auftretenden TXB_2 -Spiegel erlaubten bei der hohen Sensitivität des zur Verfügung stehenden ^{125}J -RIAs eine zwei- bis fünffache Verdünnung der Proben - dies reduzierte die Gefahr einer Interferenz durch Proteine. Die hohe Spezifität des Antikörpers und Studien, die speziell für den TXB_2 -RIA nur geringe Konzentrationsdifferenzen zwischen extrahiertem und unextrahiertem biologischem Material fanden (192), veranlaßten uns, die Bestimmung an nicht extrahierten Proben durchzuführen.

III. ERGEBNISSE

A. Proaggregatorische Aktivität (PAA) im Liquor von Patienten nach SAB

19 stichprobenartig, von unterschiedlichen Patienten nach SAB entnommene Liquorproben wurden mit Hilfe des Thrombozytenaggregationsbioassays (IAT) auf PAA untersucht. In acht Fällen war ein Vasospasmus angiographisch oder klinisch gesichert. Die Abnahme bei Patienten ohne Vasospasmus erfolgte zwischen dem 2. und dem 19. Tag (Mittelwert $8,4 \pm 4,6$), bei Patienten mit Vasospasmus zwischen dem 9. und dem 24. Tag (Mittelwert $11,6 \pm 5,0$).

Abbildung 12 zeigt das Ergebnis des Bioassays bei Zugabe von Liquor eines Patienten mit Vasospasmus in einem repräsentativen Experiment. Liquor alleine (a) kann keine Aggregation auslösen. ADP ($1 \mu\text{M}$) plus Liquor induzieren in dem Inkubationsgemisch 36 Minuten nach der Blutabnahme eine zweiphasige Aggregation ohne zwischengeschaltete meßbare Desaggregation (b) - ohne den Liquorzusatz kommt es jedoch, trotz eines zeitlichen Aufschubs von fünf Minuten, zu einer deutlichen Desaggregation (c). Die Amplitude der Aggregationswelle nimmt durch die Verzögerung von b) nach c) nicht zu. Die dem normalen zeitlichen Verlauf entsprechende Steigerung der Aggregation von b) nach c) bleibt aus. Wir schliessen daraus, daß in dem Liquorzusatz bei b) PAA vorgelegen hat.

In Tabelle 9 A und B sind die Ergebnisse der IATs zusammengefaßt. Keiner der ventrikulären Liquores konnte alleine eine Thrombozytenaggregation auslösen. In den Testserien mit Material von Patienten ohne Vasospasmus trat von b) nach c) einmal ein Wechsel des Aggregationstyps ein (Tabelle 9 A): der Übergang von Typ VI auf IYP II (Nr. 6), d.h. das Verschwinden der Desaggregationsphase, entspricht der zeitlichen Zunahme der Aggregabilität. Der Index der ersten Aggregationswelle dagegen war bei vier Fällen in b) größer als in c) (Nr. 1, 4, 7, 8). In fünf Testserien desaggregierten die Thrombozyten in c) mehr als in b) (Nr. 1, 2, 4, 8, 10). Die Zusammenfassung der Teilindices zu den globalen Indices ergab bei vier der elf Fälle (36 %) mit SAB ohne Vasospasmus höhere Werte für die Aggregation bei b) als bei c) - die I_b/I_c - Quotienten wa-

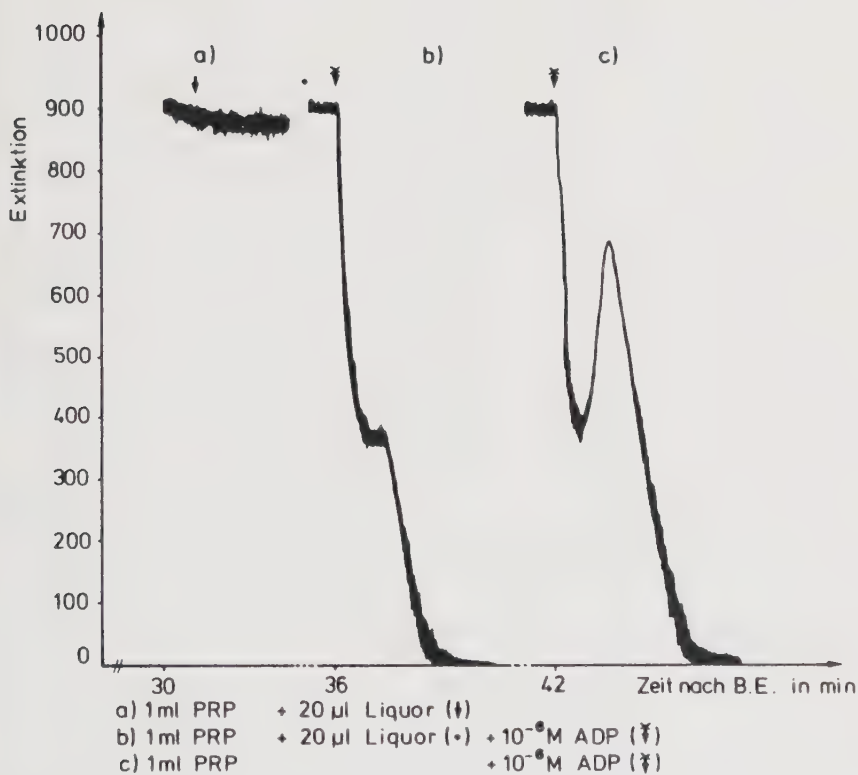


Abbildung 12

Repräsentatives Beispiel für einen TAT mit Liquor eines Patienten, der zum Abnahmezeitpunkt einen Vasospasmus hatte. Liquor alleine kann in a) keine Aggregation auslösen. Die Thrombozyten desaggregieren in c) stärker als in b); die Amplitude der ersten Aggregationswelle nimmt von b) nach c) nicht zu: beides widerspricht der normalen, zeitlich bedingten Aggregabilitätssteigerung und deutet auf proaggregatorische Aktivität im Liquorzusatz in b) hin.

ren bei Nr. 1, 4, 7 und 8 größer als eins. Diese Liquorproben enthielten demnach PAA. Das Auftreten der PAA war unabhängig von der Zeit nach der SAB. Der Mittelwert aller in Tabelle 9 A aufgeführten I_b/I_c - Quotienten lag unter eins ($0,97 \pm 0,12$). Die globalen Indices streuten zwischen 0,77 und 1,16.

Bei Zugabe von Liquor der Patienten mit gesichertem Vasospasmus zeigte sich in drei Fällen ein Wechsel des Aggregationstyps (Tabelle 9 B). Zweimal ging eine biphasische Aggregation in b) (Typ VI) in eine reversible, monophasische Aggregation (Typ V) über (Nr. 2, 8) und bei Nr. 4 desaggregierten die Blutplättchen in c) (Typ VI), obwohl fünf Minuten früher Liquor plus ADP eine irreversible Aggregation induzierten (Typ II). Beide Veränderungen entsprechen einer Abnahme der Aggregation von b) nach c). Der Teilindex der ersten Aggregationswelle war bei sechs der acht Fälle in b) höher als in c), die Amplitudendifferenz war zum Teil hoch (Nr. 1, 2, 3, 4, 6, 8). Die Einberechnung der Einzelsegmentanalysen in die globalen Indices ergab, daß der Liquorzusatz in sechs der acht Fälle (75 %) zu einer Aggregationssteigerung geführt hat. Anhand der Relation der Indices I_b und I_c drückt sich aus, daß die PAA in den Liquores zum Teil hoch war: drei Quotienten sind größer als zwei, d.h. Liquor plus ADP induzierten eine mehr als doppelt so starke Aggregation als ADP alleine (Nr. 1, 4, 6). Der Mittelwert der I_b/I_c - Quotienten in Tabelle 9 B war $1,64 \pm 0,81$. Auch in dieser Gruppe konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der PAA und der Zeit nach Aneurysmaruptur erkennen.

Der statistische Vergleich der I_b/I_c - Quotienten der SAB-Patienten mit bzw. ohne Vasospasmus zeigt im zweiseitigen Test nach Mann-Whitney einen signifikanten Unterschied mit $p < 0,06$. Es ist jedoch hervorzuheben, daß durch unseren Test auch bei SAB ohne symptomatischen Vasospasmus in 36 % Aktivität im Liquor nachzuweisen war und umgekehrt zwei Fälle mit gesichertem Vasospasmus keine meßbare PAA im Liquor hatten.

Nr	Tage nach SAB	Ansatz	Aggregations- typ	1.Welle	Deesg.	2.Welle	Index	Quotient I_b/I_c
1	9	a b c	VI	3616,3 1635,6	- 256	280,3 7,2	4069,5 1286,8	2,93
2	9	a b c	VI V	965 611,2	32,8 22	19,4	831,5 589,2	1,40
3	9	a b c	II	2942,2 2531,0	-	-	2942,2 2531,2	1,15
4	10	a b c	II VI	4176,3 2028	533,3	255,5	4176,3 1750,2	2,39
5	10	a b c	VI	1019,3 1146,4	50 0	8,5 6,2	977,8 1132,6	0,85
6	11	a b c	II	1607,7 753,9	7,7	41,7	1607,7 787,9	2,04
7	11	a b c	VI	679,7 1296	0,84 0,94	13,1 28,8	692 1323,9	0,52
8	24	a b c	VI V	1320,1 623,8	195,8	28,6	1152,8 623,8	1,85

1,64 ± 0,81

B

Nr	Tage nach SAB	Ansatz	Aggregations- typ	1.Welle	Deesg.	2.Welle	Index	Quotient I_b/I_c
1	2	a b c	V	409,6 360,8	16,6 24,9	-	392,9 335,9	1,16
2	4	a b c	V	420,5 455,1	117,6 128	-	302,9 327,1	0,93
3	6	a b c	VI	1220,1 1221,2	1,3 0,8	76,2 90,6	1294,9 1311,0	0,99
4	6	a b c	VI	848,6 806,6	2,9 112,7	14,7 112,7	860,4 802,8	1,07
5	7	a b c	I	177,8 225	-	-	177,8 225	0,79
6	7	a b c	VI	1825,3 2090,3	11,2	132	1946,1 2090,3	0,93
7	8	a b c	II	2493,2 2290	-	-	2493,2 2290	1,09
8	9	a b c	VI	553,2 492,1	0,06 0,3	62,5 61,6	597,8 553,2	1,08
9	11	a b c	VI	1512,9 2180	72 0	480 296,4	1920,9 2476,4	0,77
10	13	a b c	V	1131,6 1316,6	465,9 576	-	665,6 740,6	0,90
11	19	a b c	VI	1099,3 1122,2	22	82,5	1149,8 1153,1	0,99

0,97 ± 0,12

A

Tabelle 9: Ergebnisse des IAT bei Patienten mit SAB

A) kein Vasospasmus zum Abnahmezeitpunkt

B) Vasospasmus zum Abnahmezeitpunkt

Die globalen Indices I_b/I_c unterscheiden sich in den beiden Gruppen signifikant mit $p < 0,06$

Von fünf Patienten wurden wiederholt Proben im Krankheitsverlauf, drei bis maximal 30 Tage nach der initialen SAB, abgenommen (Abbildung 13). Vier dieser Patienten hatten einen Vasospasmus. Mit Beginn der klinischen Symptomatik war ein Anstieg des I_b/I_c - Quotienten zu verzeichnen, in drei Fällen stiegen sie über eins an (Nr. 1, 3 und 4). Bei dem Patienten ohne Vasospasmus dagegen fielen die Quotienten von einem am dritten Tag über eins liegenden Wert bis zur letzten Abnahme am 17. Tag ständig ab (Nr. 5).

Es war keine Beziehung zwischen der Höhe des Quotienten und dem Ausmaß der klinischen Verschlechterung durch den Vasospasmus zu erkennen. Die Patienten 1, 2 und 4 trübten bewußtseinsmäßig ein, Patient 3 entwickelte dagegen akut eine massive Symptomatik mit Hemiplegie rechts, Aphasie und Stupor. Nach angiographischer Darstellung einer hochgradigen, diffusen Gefäßverengung am 11. Tag nach der Blutung wurde bei diesem Patienten ein extra-intrakranieller Bypass zur Versorgung der betroffenen Gefäßprovinzen über die Arteria temporalis superficialis angelegt. Der Abfall der I_b/I_c - Quotienten am 12. Tag verlief synchron mit einer klinischen Verbesserung. Der Patient wurde jedoch am 13. Tag wieder bewußtlos und starb am 18. Tag an den Folgen eines Hirnödems. Eine Angiographie am 16. Tag zeigte unverändert einen Vasospasmus.

Die Überwindung der klinischen Vasospasmusphase ging in zwei von vier Fällen mit einem Abfall des I_b/I_c - Quotienten einher (Nr. 1 und 3). Bei Patient 2 konnte wegen der Entfernung des Ventrikelskatheters am Tag 10 keine Liquorprobe nach dem Vasospasmus entnommen werden.

Der Anstieg der I_b/I_c - Quotienten in zeitlicher Korrelation zum Vasospasmus bei diesen Verlaufsuntersuchungen bestätigt, daß im Vasospasmus proaggregatorisch aktive Substanzen in den Liquorraum freigesetzt werden.

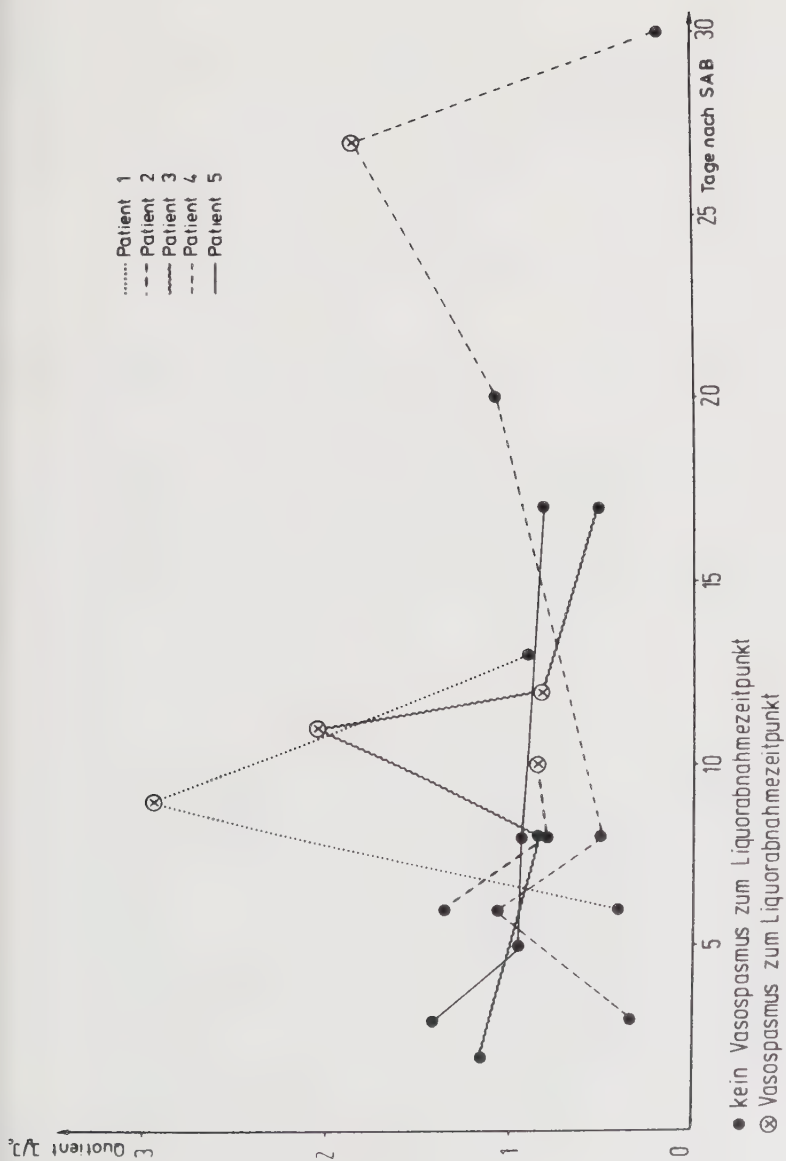


Abbildung 13
Verläufe der I_b/I_c -Quotienten bei fünf Patienten

B. Thromboxanspiegel in Liquor und Plasma

1. TXB_2 -Konzentrationen in den Liquorproben

Abbildung 14 faßt die Ergebnisse der TXB_2 -Bestimmungen im Liquor der Patienten in den Gruppen A bis D zusammen.

Die lumbal entnommenen Proben von 18 Patienten ohne klinisch manifeste Hirnnekrose bzw. subarachnoidale Blutbeimengung (Gruppe A) enthielten durchschnittlich $72,17 \pm 59,95$ pg/ml TXB_2 . Spiegel über 100 pg/ml wurden bei zwei Patienten mit Multipler Sklerose (210 bzw. 150 pg/ml), bei einem Patienten mit unklaren Kopfschmerzen (130 pg/ml) und in einem postmeningitischen Liquor (190 pg/ml) gemessen.

Patienten mit ischämischen, traumatischen oder hämorrhagischen Hirnnekrosen ohne SAB (Gruppe B) hatten signifikant mehr TXB_2 im Liquor als die Patienten der Gruppe A ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis Test). Die maximalen Spiegel in dieser Gruppe lagen bei 1100 bzw. 1260 pg/ml; es handelte sich um einen Patienten mit septischem Infarkt und Meningitis bzw. um einen Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma. Zwei weitere Patienten mit massiven Hirnverletzungen hatten vergleichsweise niedrige Liquorspiegel (60 bzw. 190 pg/ml). Die beiden Extremwerte sind anhand der derzeitig vorliegenden Ergebnisse keinen spezifischen Parametern zuzuordnen. Auch unter Ausklammerung der Extrema über 1000 pg/ml war eine breite Streuung der TXB_2 -Konzentrationen zwischen 15 und 570 pg/ml zu verzeichnen (Mittelwert $146,89 \pm 150,76$ pg/ml, $n=18$).

Die Liquorproben von Patienten mit aneurysmatischer SAB (Gruppe C) enthielten im Schnitt $161,78 \pm 116,31$ pg/ml TXB_2 ($n=27$). Zwischen Gruppe B und C bestand kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Auch in dieser Gruppe traten dreimal Spiegel über 1000 pg/ml auf, die in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Zwei dieser hohen Konzentrationen wurden in Liquorproben gemessen, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der initialen SAB lumbal entnommen wurden (1840 pg/ml bzw. 1100 pg/ml); alle anderen Proben waren später abgenommen worden und enthielten nur in einem Fall knapp über 1000 pg/ml TXB_2 .

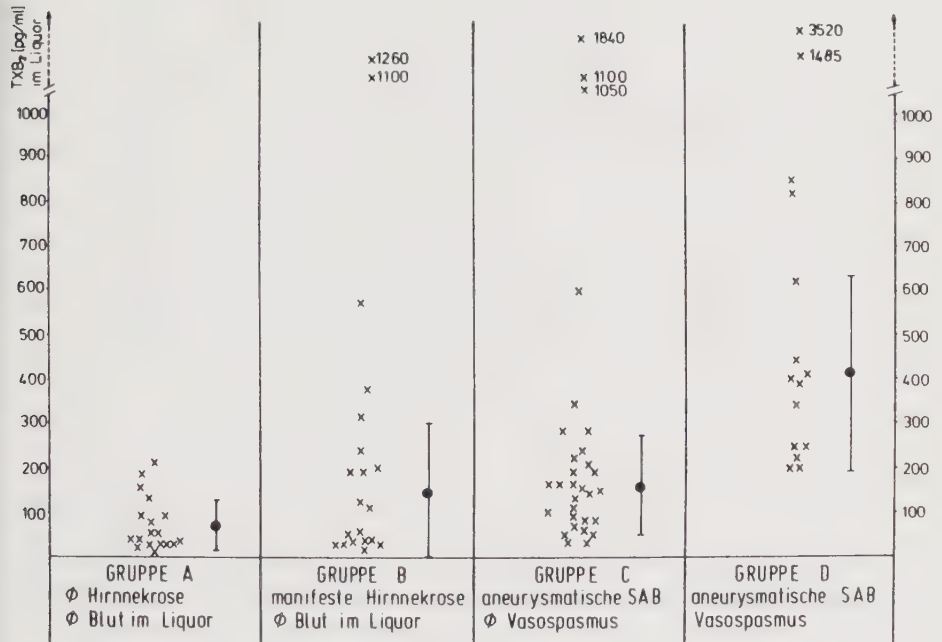


Abbildung 14

TXB₂-Spiegel im Liquor bei den Patienten der Gruppen A-D (unverbundene Stichproben). Der Kruskal-Wallis Test ergab, daß sich mindestens ein Kollektiv signifikant von den anderen unterscheidet ($p < 0,0001$). Durch den Dunn-Test wurden Unterschiede mit folgenden Irrtumswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kollektiven bestimmt:

Gruppe A - Gruppe B	$p < 0,05$
Gruppe A - Gruppe C	$p < 0,002$
Gruppe A - Gruppe D	$p < 0,0001$
Gruppe B - Gruppe C	$p < 0,1$
Gruppe B - Gruppe D	$p < 0,0001$
Gruppe C - Gruppe D	$p < 0,0005$

Patienten mit angiographisch oder klinisch nachgewiesenem Vasospasmus nach aneurysmatischer SAB (Gruppe D) hatten signifikant höhere Liquor- TXB_2 -Konzentrationen als die Patienten der anderen Gruppen ($p < 0,0001$). Der Mittelwert in Gruppe D lag bei $415 \pm 221,28$ pg/ml ($n=13$). Zwei ventrikuläre Liquorproben enthielten Spiegel über 1000 pg/ml, die nicht in die Statistik eingingen (1485 bzw. 3520 pg/ml): beide Patienten waren zum Zeitpunkt der Liquorabnahme hirntod. Es blieb unklar, ob die dissoziierte, intravitale Hirnnekrose alleine extrem hohe Spiegel im Liquor verursachen kann, da in zwei weiteren Fällen - einmal ebenfalls bei Vasospasmus und einmal nach embolischem Hirninfarkt (Gruppe B) - relativ niedrige Konzentrationen gemessen wurden (340 bzw. 40 pg/ml). Spiegel unter 200 pg/ml kamen in Gruppe D nicht vor.

In allen Gruppen unterschieden sich die TXB_2 -Spiegel bei Männern und Frauen nicht signifikant ($p > 0,05$).

2. Abhängigkeit der TXB_2 -Spiegel im Liquor von der Zeit nach Aneurysmaruptur und der Zeit nach Beginn des Vasospasmus

Abbildung 15 zeigt die TXB_2 -Spiegel im Liquor bei Patienten der Gruppen C und D, zusammen mit den seriell entnommenen Proben, in Abhängigkeit von der Zeit nach der Aneurysmaruptur. Die Konzentrationen in den Proben, die am Tag der Blutung (=Tag 1) abpunktiert wurden, waren extrem hoch. SAB-Patienten ohne Vasospasmus hatten am 2. und 3. Tag ($n=7$) und vom 8. bis 14. Tag ($n=12$) tendenziell höhere Spiegel ($208 \pm 199,4$ pg/ml bzw. $196,6 \pm 185,2$ pg/ml) als vom 4. bis 7. Tag ($146 \pm 103,2$ pg/ml) oder nach dem 14. Tag ($175 \pm 80,1$ pg/ml). Nur zwei Proben der Gruppe D waren vor dem 7. Tag abgenommen worden. Der Vasospasmus stellte sich - wie auch in der Literatur beschrieben - in den meisten Fällen zwischen dem 8. und dem 14. Tag ein. In dieser Phase enthielten die Liquores von Patienten mit Vasospasmus $351,11 \pm 214$ pg/ml TXB_2 ($n=9$); der Vergleich im Mann-Whitney Test ergab einen signifikanten Unterschied zu den Spiegeln der Patienten ohne Vasospasmus in dieser Phase ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf (>14 Tage) nahm die Differenz zwischen den beiden Gruppen noch zu.

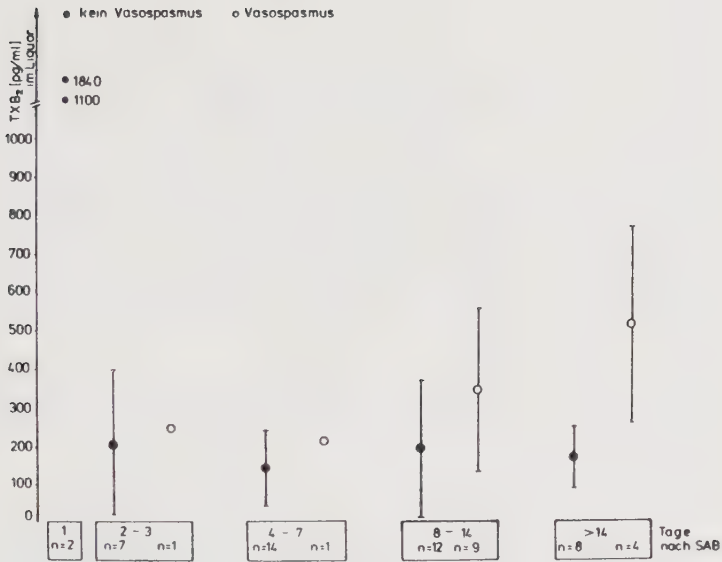


Abbildung 15

Abhängigkeit der TXB₂-Spiegel im Liquor von der Zeit nach der Aneurysmaruptur. Die Spiegel bei SAB-Patienten ohne Vasospasmus unterschieden sich in den verschiedenen Abnahmephasen nicht signifikant ($p > 0,05$). Patienten mit Vasospasmus hatten nach dem 8. Tag signifikant mehr TXB₂ im Liquor als Patienten ohne Vasospasmus ($p < 0,05$).

In Abbildung 16 sind die TXB₂-Konzentrationen aller entnommenen Liquorproben von Patienten mit Vasospasmus in Abhängigkeit von der Zeit nach Beginn der spastisch induzierten Symptomatik dargestellt. Die Spiegel waren bereits an den beiden ersten Tagen des ischämischen Defizits signifikant höher ($242,5 \pm 94,5$ pg/ml) als bei Patienten ohne Vasospasmus ($p < 0,01$), sie stiegen jedoch nochmals am 2. bis 3. Tag des klinischen Vasospasmus auf im Schnitt über 500 pg/ml an. Der Unterschied zwischen den Spiegeln am Tag 1 und nach Tag 3 war signifikant ($p < 0,05$). Die TXB₂-Konzentrationen bei Rückgang des Vasospasmus konnten nicht verfolgt werden, weil über 14 Tage nach der SAB hinaus selten ventrikuläre Liquorproben zur Verfügung standen.

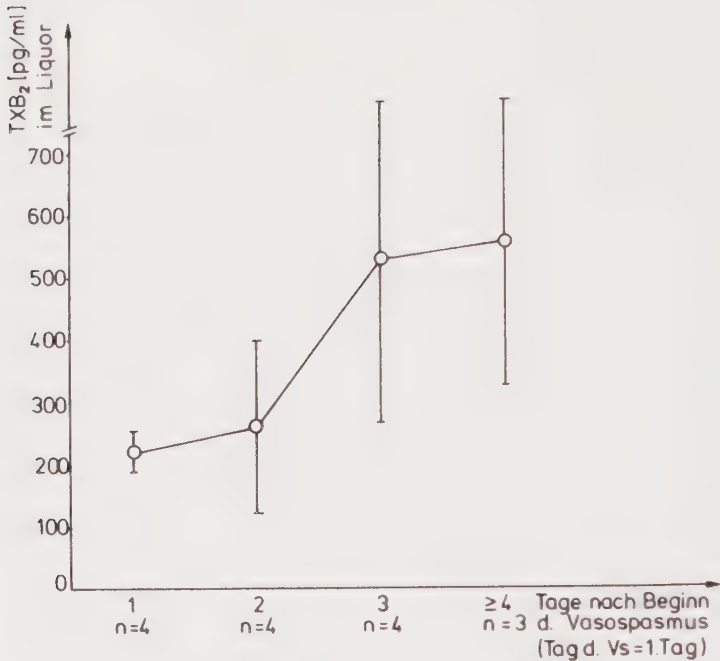


Abbildung 16

Abhängigkeit der TXB₂-Spiegel im Liquor von der Zeit nach Beginn des klinischen Vasospasmus. Die Spiegel waren bereits am 1. und 2. Tag signifikant höher als in Gruppe C ($p < 0,01$), stiegen jedoch vom 2. zum 3. Tag nochmals signifikant an ($p < 0,05$).

3. Abhängigkeit der TXB₂-Spiegel im Liquor von der computertomographisch darstellbaren intrazisternalen Blutmenge

Die Blutmenge in den basalen Zisternen und der Sylvischen Fissur gilt als prognostisch richtungsweisender Faktor für die Entstehung eines Vasospasmus. Das CT innerhalb der ersten sechs Tage nach der SAB erlaubt eine Beurteilung der zisternalen Einblutung. In Abbildung 3 sind repräsentative Beispiele für die von uns verwendete Einteilung in "wenig", "mittel" und "viel" Blut dargestellt.

25 % (2 von 8) der Patienten mit "wenig" Blut im initialen CT entwickelten einen Vasospasmus (Tabelle 10) im Gegensatz zu 58 % (7 von 12) der Patienten, bei denen "viel" Blut festzustellen war - vier Patienten mit "viel" Blut in den basalen Zisternen verstarben in den ersten Tagen nach SAB bevor sie die Prädilektionsphase des Vasospasmus erreichten. Somit hatte nur ein Patient trotz einer Zisternentamponade in einem vierwöchigen Krankheitsverlauf keinen Vasospasmus. Von den acht Patienten mit mittelmäßig viel Blut im CT hatte die Hälfte einen Vasospasmus.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen der Blutmenge in den basalen Zisternen und dem Auftreten eines Vasospasmus

BLUTMENGE IM CT:	wenig	mittel	viel
SAB ohne Vasospasmus	6 (75 %)	4 (50 %)	5 (42 %)
SAB mit Vasospasmus	2 (25 %)	4 (50 %)	7 (58 %)
insgesamt	8	8	12

Die Abhängigkeit der TXB_2 -Spiegel im Liquor von der nach denselben Kriterien eingeteilten Blutmenge in den Zisternen wurde mit Hilfe einer Neunfeldertafel untersucht (Tabelle 11). Die TXB_2 -Konzentrationen aller 28 Patienten, von denen ein CT aus den ersten sechs Tagen nach SAB vorlag, wurden den Bereichen "<200 pg/ml", "200 bis 300 pg/ml" und ">300 pg/ml" zugeordnet. Keiner der sieben Patienten mit "wenig" Blut wies TXB_2 -Spiegel im Liquor über 300 pg/ml auf, vier (57 %) hatten Spiegel unter 200 pg/ml.

Dagegen enthielten die Liquores von sieben der zwölf Fälle (58 %) mit "viel" Blut Konzentrationen über 300 pg/ml - in nur zwei Proben dieser Kategorie war weniger als 200 pg/ml (16 %). Zur Auswertung durch den einseitigen G-Test nach Woolf wurde die Tafel auf vier Felder reduziert - die in Tabelle 11 schraffierten Mittelbereiche wurden nicht berücksichtigt. Bei einem G-Wert von 3,67 wird die Unabhängigkeitshypothese anhand der vorliegenden Daten auf dem 5 %-Signifikanzniveau abgelehnt. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Menge des Blutes in den basalen Zisternen während der ersten sechs Tage nach der Blutung und der Höhe der TXB_2 -Konzentrationen in den stichprobenartig entnommenen Liquorproben. Die Liquorabnahme erfolgte in diesem Kollektiv durchschnittlich am Tag $7,3 \pm 4,2$ (Streubreite 1. bis 19. Tag).

Tabelle 11: Abhängigkeit der TXB_2 -Spiegel im Liquor von der computertomographisch darstellbaren Blutmenge in den basalen Zisternen. Zur statistischen Auswertung durch den G-Test nach Woolf wurden die schraffierten Mittelbereiche nicht berücksichtigt.

Blutmenge:	wenig	mittel	viel	
200 pg/ml	4	2	2	8
200 - 300 pg/ml	3	2	3	8
300 pg/ml	-	5	7	12
	7	9	12	28

Acht der 28 initial computertomographisch untersuchten Patienten hatten zusätzlich zur SAB eine intrazerebrale oder intraventriculäre Einblutung. Ein Zusammenhang zwischen der Größe dieses Hämatoms und den TXB_2 -Spiegeln war nicht zu erkennen. Die TXB_2 -Konzentrationen im Liquor lagen bei diesen Patienten nur tendenziell höher als bei Patienten ohne intraparenchymale Einblutung (Abbildung 17), der Unterschied war jedoch weder vor noch während der Vasospasmusphase signifikant ($p > 0,05$). Die relative Zunahme der TXB_2 -Konzentrationen zum Vasospasmus war in beiden Gruppen annähernd gleich.

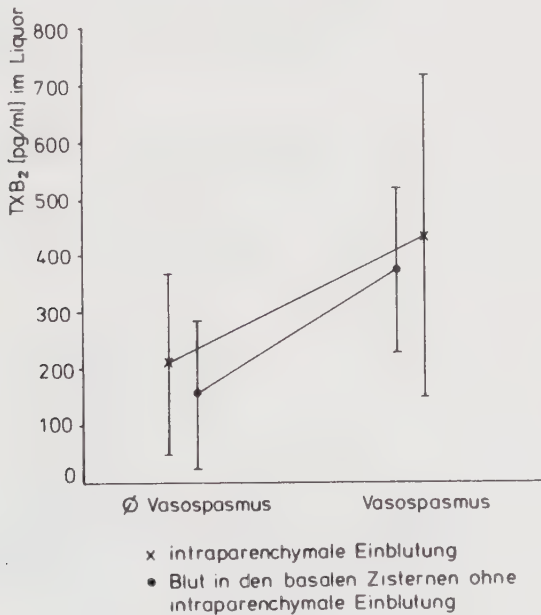


Abbildung 17

TXB_2 -Spiegel im Liquor bei Patienten nach SAB mit bzw. ohne intraparenchymale Einblutung. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Der relative Anstieg der Spiegel im Vasospasmus war in den beiden Gruppen vergleichbar.

4. Verlauf der TXB_2 -Spiegel im Liquor bei fünf Patienten mit SAB

Die Abbildungen 18 a-e zeigen die Ergebnisse der Bestimmungen in seriell entnommenen ventrikulären Proben von fünf Patienten, die zwischen dem 9. und dem 26. Tag nach der SAB einen Vasospasmus bekommen hatten.

In dem Fall, der der Abbildung 18 a zugrunde liegt, entwickelte sich der angiographisch gesicherte Vasospasmus außergewöhnlich spät. Die Patientin wurde am 26. Tag somnolent. In dem kurz vor der Angiographie entnommenen Liquor wurde ein Anstieg der TXB_2 -Konzentration, verglichen mit den vier Vorwerten, verzeichnet. Der Rückgang der klinischen Symptomatik nach zwei Tagen korrelierte mit einem Abfall der TXB_2 -Spiegel.

Auch im zweiten Fall (Abbildung 18 b) bestand am achten und neunten Tag nach der SAB eine transiente Bewußtseins-trübung; ein schwacher, diffuser Vasospasmus wurde angiographisch verifiziert. Der Anstieg der TXB_2 -Spiegel war diskret, am 13. Tag - nach der Vasospasmusphase - fielen sie von 400 auf 220 pg/ml ab.

Bei der dritten Patientin (Abbildung 18 c) wurde der Vasospasmus klinisch diagnostiziert, nachdem am 10. Tag nach der SAB über zwei Stunden progredient eine Hemiparese links aufgetreten war; das kraniale CT vom 10. Tag und der Liquor waren im Vergleich zu Vorbefunden nicht verändert. Im CT vom 16. Tag zeichnete sich im Versorgungsgebiet der rechten Arteria cerebri media ein hypodenses Areal ab. Die Hemiparese blieb über den ganzen Beobachtungszeitraum von 30 Tagen bestehen. Am Tag des Beginns der klinischen Symptomatik hatte die Patientin über viermal mehr TXB_2 im Liquor als am dritten und fünften Vortag. Die Entfernung des Ventrikelskatheters am 11. Tag verhinderte eine weitere Beobachtung des Verlaufs.

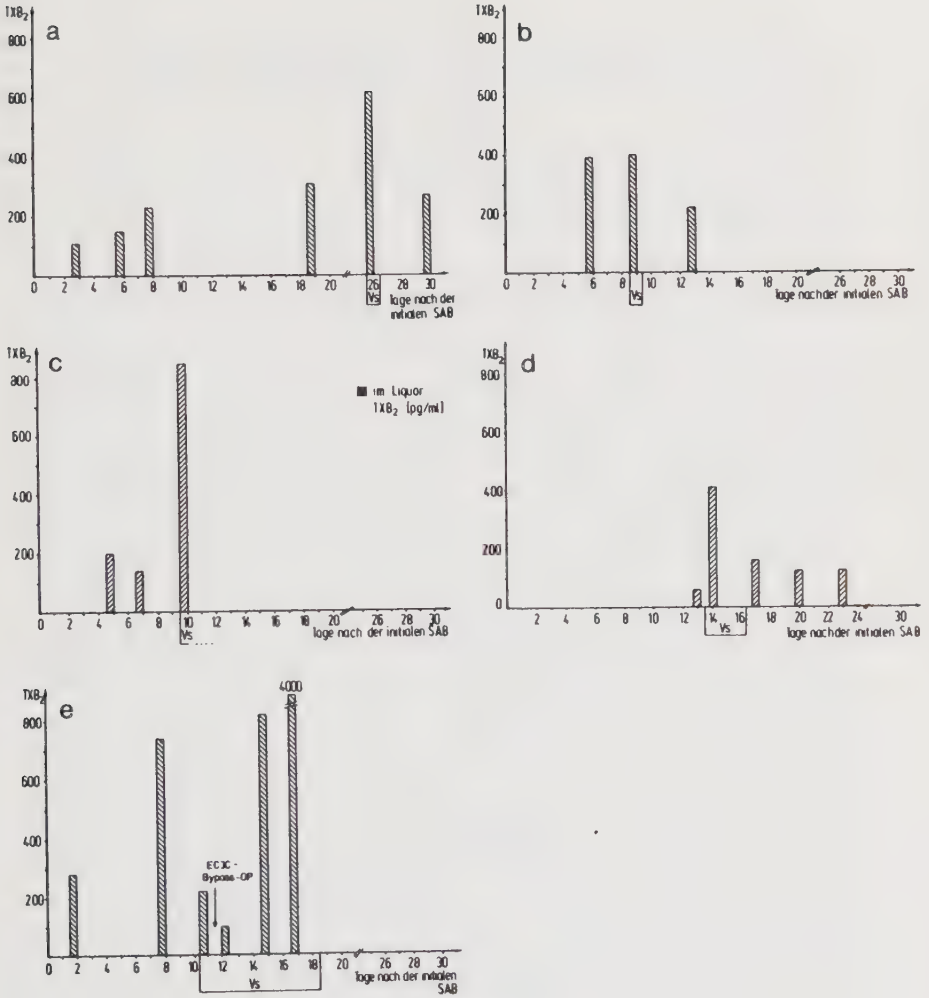


Abbildung 18 a-e

Verlauf der TXB₂-Spiegel im Liquor bei 5 Patienten. In der mit "Vs" angegebenen Vasospasmusphase wurde in 4 Fällen ein Anstieg der TXB₂-Konzentrationen verzeichnet.

Die Patientin in Abbildung 18 d entwickelte vom 13. zum 14. Tag nach der initialen Blutung eine Hemiparese rechts und wurde somnolent. Die Symptomatik bildete sich bis zum 18. Tag zurück. Die TXB_2 -Spiegel stiegen am Tag des Beginns der klinischen Verschlechterung um ein Mehrfaches des Vorwertes an (von 60 pg/ml auf 410 pg/ml) und sanken nach Sistieren der klinischen Symptome auf Werte um 125 pg/ml ab.

Im letzten Fall (Abbildung 18 e) kam es am 10. Tag nach der SAB apoplektiform zu einer rechtsseitigen Hemiparese und zu einer motorischen Aphasie. Die Angiographie zum Ausschluß einer Embolie zeigte einen massiven, diffusen Vasospasmus im Bereich beider Aa. cerebri mediae und der A. cerebri anterior links. Die TXB_2 -Spiegel waren am Tag des Beginns der klinischen Symptomatik niedriger als drei Tage vorher (220 pg/ml vs 740 pg/ml). Nach der angiographischen Sicherung der Diagnose wurde zur adäquaten Perfusion der betroffenen Versorgungsareale eine beidseitige extra-intrakranielle Bypassoperation durchgeführt. Die ausnahmsweise schon zwölf Stunden nach der Operation entnommenen Probe enthielt sowohl im Verlauf der Erkrankung dieses Patienten als auch verglichen mit allen anderen Vasospasmusfällen minimale TXB_2 - Spiegel (100 pg/ml). Der Patient klarte am 11. Tag auf, die Herdsymptomatik war rückläufig. Der therapeutische Erfolg war jedoch nur vorübergehend: unter zunehmenden Hirndrücken verschlechterte sich sein Zustand erneut am 13. Tag. In einer Reangiographie am 16. Tag war weiterhin ein diffuser Vasospasmus nachweisbar. Nach Erlöschen der hirnelektrischen Aktivität am 17. Tag verstarb der Patient 20 Stunden später. Die TXB_2 -Konzentrationen im Liquor waren am 15. Tag auf 820 pg/ml angestiegen. Eine unmittelbar prämortale entnommenen Probe enthielt 4000 pg/ml TXB_2 .

Zusammenfassend wurde in vier von fünf Verlaufsuntersuchungen ein Anstieg der TXB_2 -Spiegel im Liquor in zeitlicher Korrelation zum Beginn eines spastisch induzierten ischämischen Defizits registriert. In drei Fällen war der Rückgang der Symptomatik von einem Abfall der TXB_2 -Konzentrationen begleitet.

5. Vergleichende Analyse der TXB_2 -Spiegel in den simultan entnommenen Plasmaproben

In 70 Fällen wurden die TXB_2 -Konzentrationen in Plasmaproben, die jeweils anschließend nach dem Liquor entnommen worden waren, bestimmt (Abbildung 19).

Patienten ohne manifeste Hirnnekrosen (Gruppe A) hatten zwischen 56 und 390 pg/ml TXB_2 im Plasma, im Schnitt $150,64 \pm 118$ pg/ml ($n=11$).

In Gruppe B waren die Ergebnisse breit gestreut zwischen 30 pg/ml und 4000 pg/ml. Extrem hohe Spiegel waren in den Proben von einem Patienten mit embolischem Hemisphäreninfarkt (4000 pg/ml) bzw. nach zerebraler Einklemmung infolge eines raumfordernden Ependymons (2480 pg/ml) gemessen worden. Die entsprechenden Konzentrationen im Liquor waren relativ niedrig (40 pg/ml und 240 pg/ml). Unter Ausklammerung der beiden Werte über 1000 pg/ml betrugen die Plasmakonzentrationen in dieser Gruppe $255,55 \pm 203,26$ pg/ml ($n=18$). Die Plasmaspiegel der Patienten mit ischämischer, hämorrhagischer oder traumatischer Hirnnekrose waren signifikant höher als bei den Kontrollpatienten der Gruppe A ($p<0,05$; Kruskal-Wallis Test), unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den Spiegeln der Patienten mit SAB ohne Vasospasmus ($p>0,05$).

Der Mittelwert der Plasmakonzentrationen in Gruppe C lag bei $192,14 \pm 133,98$ pg/ml ($n=27$). Die Werte unterschieden sich nicht signifikant von der Gruppe A und B ($p>0,05$).

Die Plasmaproben der Patienten mit Vasospasmus enthielten signifikant mehr TXB_2 als die Proben in den anderen Gruppen ($364,28 \pm 182,7$ pg/ml; $n=14$). Bei der Bestimmung der Unterschiede zwischen den Kollektiven A bis D nach Dunn ergab sich im Vergleich zu allen Gruppen ein Signifikanzniveau unter 5 %.

In keiner der Gruppen war ein signifikanter Unterschied zwischen den Plasmaspiegeln von Frauen und Männern feststellbar.

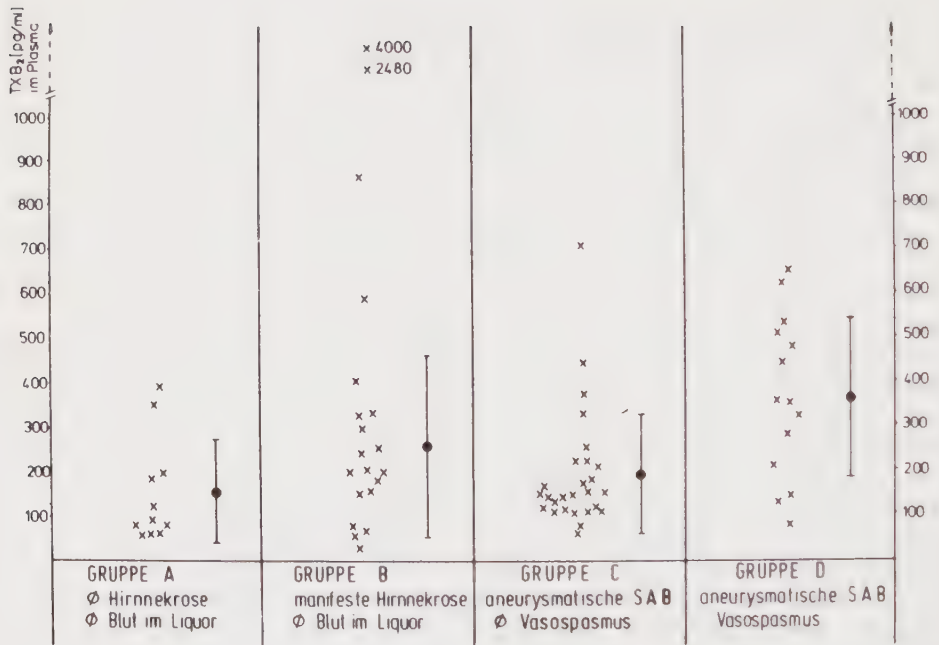


Abbildung 19

TXB₂-Spiegel im Plasma bei den Patienten der Gruppen A-D (unverbundene Stichproben). Der Kruskal-Wallis Test ergab, daß sich mindestens ein Kollektiv signifikant von den anderen unterscheidet ($p < 0,005$). Durch den Dunn-Test wurden Unterschiede mit folgenden Irrtumswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kollektiven bestimmt:

Gruppe A - Gruppe B	$p < 0,03$
Gruppe A - Gruppe C	$p < 0,1$
Gruppe A - Gruppe D	$p < 0,0005$
Gruppe B - Gruppe C	$p < 0,1$
Gruppe B - Gruppe D	$p < 0,05$
Gruppe C - Gruppe D	$p < 0,003$

Prostaglandine und wahrscheinlich auch TXB_2 werden unter physiologischen Bedingungen durch aktive Mechanismen über die Blut-Hirnschranke aus dem ZNS eliminiert. Nach zerebrovaskulären Störungen treten Störungen der Blut-Hirnschranke mit erhöhter Permeabilität für Plasmabestandteile auf. Um die Möglichkeit zu untersuchen, daß TXB_2 vom Plasma in den Liquorraum übertritt, wurden die Konzentrationen der simultan entnommenen Liquor- und Plasmaproben miteinander verglichen. Der Quotient Q:

$$\frac{\text{TXB}_2 \text{ im Liquor}}{\text{TXB}_2 \text{ im Plasma}}$$

ist kleiner eins, wenn im Liquor weniger TXB_2 ist als im Plasma. Eine Störung der Blut-Liquorschranke kann im äußersten Fall einen Ausgleich zwischen den Liquor- und Plasmaspiegeln erklären - ein Quotient größer als eins deutet auf eine autochthone Thromboxanproduktion im ZNS hin.

In Abbildung 20 sind die Q-Quotienten für die Gruppen A bis D dargestellt sowie deren prozentuale Verteilung größer bzw. kleiner als eins. Derzeit nicht sicher verwertbare extrem hohe TXB_2 -Spiegel über 1000 pg/ml wurden nicht berücksichtigt. Liquores von Patienten ohne manifeste Hirnnekrose enthielten in 90 % weniger TXB_2 als die entsprechenden Plasmaproben ($Q_A = 0,44 \pm 0,27$; $n=11$). In einem Fall mit Zustand nach Meningitis überstieg der Liquorspiegel die Plasmaspiegel ($Q=2,37$).

Die Q-Werte von Patienten mit zerebrovaskulären Insulten ohne SAB (Gruppe B) waren in 78 % kleiner als eins ($Q_B = 0,77 \pm 0,9$; $n=18$). In vier Fällen bestand eine massive Differenz zwischen den Liquor- und Plasmakonzentrationen - es resultierten Quotienten unter 0,1, die in den anderen Gruppen nicht vorkamen.

In Gruppe C waren die Quotienten zu etwa gleichen Teilen größer bzw. kleiner als eins (46 % vs 54 %), der Mittelwert der Q-Werte bei Patienten mit SAB ohne Vasospasmus war $1,09 \pm 0,69$ ($n=24$).

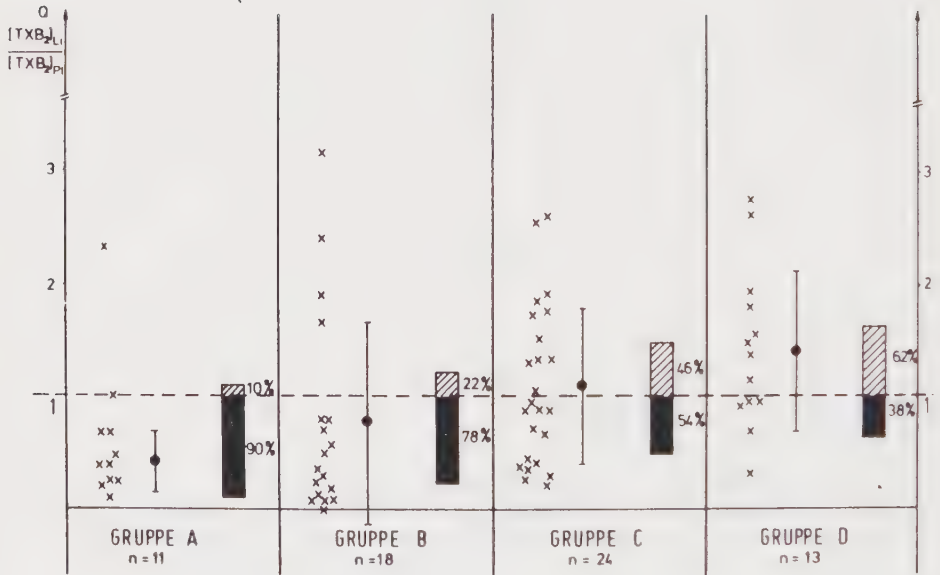


Abbildung 20

Liquor-/Plasmaquotienten der TXB_2 -Konzentrationen in den Gruppen A-D und deren prozentuale Verteilung größer bzw. kleiner 1. Quotienten größer als 1 deuten auf eine autochthone Produktion von TXB_2 im ZNS hin. Bei Patienten mit SAB ohne Vasospasmus (Gruppe C) erfolgt eine autochthone Synthese in 46 %, bei Patienten mit Vaso-spasmus (Gruppe D) in 62 %. Die Quotienten in den beiden Gruppen unterscheiden sich nur tendenziell ($p > 0,05$). Bei Patienten ohne SAB (Gruppe A und B) entsteht vergleichsweise wenig TXB_2 im ZNS.

Patienten mit Vasospasmus (Gruppe D) hatten in 62 % mehr TXB_2 im Liquor als im Plasma; die Liquor-Plasmaquotienten betrugen im Schnitt $1,4 \pm 0,71$ ($n=13$). Der Unterschied zwischen den Q - Quotienten der Gruppen C und D war im zweiseitigen Mann-Whitney Test nicht signifikant ($p>0,05$).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß nach einer SAB ganz allgemein eine autochthone Synthese von Thromboxan im ZNS stattfindet. Im Vasospasmus ist die Thromboxanproduktion nur tendenziell höher ($p>0,05$). Die Parenchymschädigung ohne SAB (Gruppe B) führt offenbar zu einer weitaus geringeren autochthonen TXB_2 -Synthese im Gehirn.

Für keine der vier Gruppen konnte eine Korrelation zwischen den Liquor- und Plasmakonzentrationen von TXB_2 gefunden werden. Die Korrelationskoeffizienten K in den Gruppen A-D betragen $K_A = 0,28$, $K_B = 0,21$, $K_C = 0,59$ und $K_D = 0,52$.

C. Thrombozyten im Liquor nach SAB

Sämtliche blutigen Liquorproben wurden nach der Lyse anderer zellulärer Blutbestandteile im Phasenkontrastmikroskop auf Thrombozyten durchsucht. Blutplättchen konnten nur während der ersten drei Tage nach dem letzten subarachnoidalen Blutungsereignis gefunden werden. Bei Nachblutungen bereitete die Identifikation der Thrombozyten im reichlich von Zelldetritus verunreinigten Liquor Schwierigkeiten. In 10 Fällen lag eine Liquorprobe aus den ersten drei Tagen nach frischer SAB vor (Tabelle 12). Die beiden lumbalen Liquorproben, die innerhalb von 24 Stunden entnommen wurden, enthielten 3200 bzw. 2180 Thrombozyten/ μ l Liquor (Nr. 1 und 2). Die TXB_2 -Spiegel in diesen Proben waren exzessiv hoch (1840 pg/ml bzw. 1100 pg/ml). Am Tag nach der Blutung waren noch in allen untersuchten Proben Thrombozyten in geringer Zahl nachweisbar, am zweiten posthämorrhagischen Tag jedoch nurmehr in drei von fünf Liquorproben. Nach dem ersten Tag war keine Abhängigkeit der TXB_2 -Spiegel von der Thrombozytenzahl im Liquor mehr feststellbar.

Tabelle 12: Abhängigkeit der TXB_2 -Spiegel von der Anzahl der Thrombozyten im Liquor nach SAB

Nr	Tage nach SAB	Entnahmestelle	Vasospasmus	TXB_2 im Liquor (pg/ml)	Thrombozyten pro μ l Liquor
1	1	l	-	1840	3200
2	1	l	-	1100	2180
3	2	l	-	36	130
4	2	v	-	110	470
5	2	v	-	280	210
6	3	v	+	250	100
7	3	l	-	285	-
8	3	v	-	596	100
9	3	v	-	40	-
10	3	v	-	110	-

l = lumbaler Liquor

v = ventrikulärer Liquor

IV. DISKUSSION

A. Biologische Aktivität im Liquor

Der Liquor von Patienten nach Subarachnoidalblutung ist in den letzten Jahren wiederholt auf vasokonstriktorische Aktivität untersucht worden. Bei diesen Studien wurde der Effekt von Liquor auf isolierte Streifen glatter Muskeln mechanisch registriert. Als Versuchsmaterial wurden zerebrale Arterien von Hunden und Affen sowie Fundusmuskulatur des Rattenmagens verwendet (26, 33, 130, 148, 208), daneben auch menschliche autoptische Arterien (10, 27) oder bei neurochirurgischen Operationen entfernte Arteriolen (38). Normaler Liquor enthielt niemals vasoaktive Substanzen. Die Studien stimmen weiterhin darin überein, daß im Vasospasmus entnommener Liquor Kontraktionen von Arterien in-vitro auslösen kann. Jedoch auch Liquorproben nach SAB, die nicht zum Zeitpunkt des Vasospasmus abgenommen worden waren, waren zum Teil konstriktorisch aktiv. Kaye (148) und Okwuasaba (208) ermittelten, daß diese Aktivität signifikant niedriger war als bei Patienten mit Vasospasmus, Boullin (33) dagegen fand keinen signifikanten Unterschied. In allen bisher veröffentlichten Arbeiten kamen Fälle von SAB ohne Vasospasmus und sehr hoher vasokonstriktorisches Aktivität im Liquor und umgekehrt Proben mit nahezu fehlender Aktivität bei angiographisch gesichertem Vasospasmus vor. Eine Blockade der vasokonstriktorisches Aktivität durch irgendeinen der bekannten biochemischen Antagonisten gelang nicht.

Die Messung des konstriktorisches Effektes von menschlichem Liquor an isolierten Streifen glatter Muskulatur ist nur mit Einschränkungen als Versuchsmodell zur Erfassung von biologischer Aktivität geeignet:

- die meist verwendete Rattenfundusmuskulatur reagiert auf einige Transmittersubstanzen weitaus schwächer als menschliche zerebrale Arterien (29)
- zerebrale Arterien reagieren artspezifisch unterschiedlich auf vasoaktive Substanzen (306)

- die Reaktion menschlicher zerebraler Arterien und Arteriolen unterliegt einer starken interindividuellen Variabilität (38).

Die Ergebnisse mit diesem Versuchsmodell sind insofern nur bedingt übertragbar. Wir haben deshalb nach einer Methode gesucht, die an autologem Material in der Lage ist, biologische Substanzen mit potentiell vasokonstriktorischer Wirkung im Liquor nachzuweisen. Die Phosphorylierung von Myosinfilamenten, die zur Kontraktion glatter Muskelzellen führt, ist abhängig von einem Anstieg des freien Kalziums und einem Abfall des cAMP-Spiegels in der Muskelzelle (59, 123, 194, 264). Intrazelluläres Kalzium und cAMP wirken als "second messenger" nach Angriff von vasoaktiven Substanzen an Rezeptoren der Zellmembran. Analoge Konzentrationsveränderungen von Kalzium und cAMP in Thrombozyten lösen auch die Thrombozytenaggregation aus. Thrombozyten und glatte Muskelzellen weisen gleiche Rezeptoreigenschaften für eine Reihe von biochemischen Substanzen auf - z.B. für Serotonin, TXA_2 , PGG_2 , PGH_2 und Norepinephrin (111). Biologische Aktivität im Liquor, die auf solche Substanzen zurückgeht, verstärkt sowohl die Spannung glatter Muskulatur als auch die Thrombozytenaggregation. Zur Erfassung dieser Aktivität im Liquor haben wir, in Anlehnung an die Methode von Born (35, 36), einen speziellen Thrombozytenaggregations-Bioassay entwickelt; dabei war es möglich, ausschließlich autologe Materialien (plättchenreiches Plasma und Liquor vom selben Patienten) einzusetzen.

Proaggregatorische Aktivität (PAA) war nur in Liquorproben von Patienten mit SAB nachzuweisen. Ein Drittel der Proben von Patienten ohne Vasospasmus und Dreiviertel der Proben von Patienten mit Vasospasmus enthielten PAA - der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 6 %. Der Nachweis von PAA in vier Liquores von Patienten ohne Vasospasmus deutet darauf hin, daß die Entstehung von proaggregatorischem Material im Liquorraum kein für den Vasospasmus spezifischer Prozeß ist. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die angiographische Sicherung des Vasospasmus nur bei klinischer Indikation - d.h. bei Auftreten eines ischämischen Defizits - durchge-

führt wurde: es ist daher nicht ausgeschlossen, daß Patienten mit SAB ohne klinische Hinweise auf eine Gefäßverengung einen asymptomatischen Vasospasmus hatten.

Zwei von acht Patienten mit angiographisch gesichertem Vasospasmus hatten keine PAA im Liquor. Probeabnahme, Transport und Lagerung bis zum Versuchsbeginn könnten zu einer Abnahme der PAA unter die Nachweisgrenze geführt haben. Da jedoch alle Versuche unter streng standardisierten Bedingungen abgelaufen sind, sollte durch diesen systemischen Fehler kein Unterschied zu den anderen Versuchen entstanden sein.

Konzentrations- und Aktivitätsbestimmungen im Liquor hängen vom Grad der Durchmischung des Liquors mit der jeweiligen Substanz in den subarachnoidalen und ventrikulären Kompartimenten ab. Nach jeder SAB treten Liquorzirkulationsstörungen auf, die mit einem zisterno-ventrikulären Reflow unterschiedlichen Ausmaßes einhergehen (70). Obwohl somit Substanzen, die in der Nachbarschaft der subarachnoidal gelegenen Arterien entstehen und an den zisternalen Liquor abgegeben werden, auch in den Ventrikeln erscheinen, ist der Anteil dieses Materials in einer ventrikulär entnommenen Liquorprobe stark von der Kontinuität und der Menge des zisterno-ventrikulären Flusses abhängig. Boullin (33) erklärt sein Ergebnis, daß große Mengen ventrikulären Liquors relativ mehr vasokonstriktorische Aktivität enthalten als kleine Mengen damit, daß mit der Abnahmemenge der Anteil zisternalen Liquors ansteigt. Ventrikuläre Abnahmen zu Zeiten geringen Reflows - wie dies eventuell bei den zwei Proben von Vasospasmuspatienten ohne PAA der Fall war - spiegeln unzureichend die Verhältnisse in den den subarachnoidalen Arterien benachbarten Zisternen wider. Die nicht erfaßbaren Reflowschwankungen bedingen auch eine breite Streuung der PAA-Werte.

In vier Verlaufsuntersuchungen von Patienten mit Vasospasmus wird deutlich, daß die PAA zu Beginn des Vasospasmus ansteigt. Vier serielle Proben bei einem Patienten mit SAB ohne Vasospasmus haben dagegen eine nahezu konstant bleibende PAA gezeigt.

Anhand unserer Untersuchungen konnten die Substanzen, die die Aggregationssteigerung auslösten, nicht identifiziert werden. Ein Ausgangspunkt der Studie war, daß eine Reihe von aggregationsinduzierenden bzw. vasokonstriktorisches Transmittern über eine gleichsinnige cAMP-Verschiebung in der Zelle wirken. Zu diesen Substanzen zählen Norepinephrin und die Eicosanoide TXA_2 , PGH_2 und $PGG_2(11)$. Andere Vasokonstriktoren, z.B. Prostaglandin $F_{2\alpha}$, beeinflussen die cAMP-Spiegel nicht und induzieren keine Thrombozytenaggregation. Es bleibt auszuschliessen, daß die erhöhte PAA bei Vasospasmus ein Epiphänomen darstellt, das nichts mit der Spasmogenität des Liquors zu tun hat. Die Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit denen zur Vasokontraktibilität des Liquors in der Literatur sowie die zeitliche Koinzidenz des Anstiegs der PAA mit dem Beginn des Vasospasmus bei den Verlaufsuntersuchungen legen jedoch nahe, daß proaggregatorische Substanzen bei der Pathophysiologie des Vasospasmus primär oder sekundär eine Rolle spielen. Ausgehend von dieser Hypothese würde sich die Vielzahl möglicher Mediatoren des Vasospasmus auf Substanzen mit konstriktorischer und proaggregatorischer Aktivität einschränken.

Thromboxan A_2 gilt als eine der potentesten Substanzen mit sowohl konstriktiven als auch aggregatorischen Eigenschaften. Aufgrund von theoretischen Überlegungen ist es jedoch unwahrscheinlich, daß die erhöhte PAA auf TXA_2 zurückgeht: TXA_2 zerfällt spontan mit einer Halbwertszeit von nur 30 Sekunden in das biologisch inaktive TXB_2 ; bei einer Latenz von 30 Minuten zwischen Probeabnahme und Versuchsbeginn liegt TXA_2 nur mehr in minimalen Konzentrationen, wahrscheinlich unter der Nachweisgrenze des Bioassays, vor. Die Ergebnisse des TAT deuten darauf hin, daß ausschließlich oder zusätzlich andere Substanzen mit längerer Halbwertszeit bei SAB, und vermehrt bei Vasospasmus, an den Liquor abgegeben werden.

B. Thromboxanspiegel in menschlichem Liquor

Die Frage war zu beantworten, ob sich die Liquorspiegel von TXB_2 bei Patienten ohne SAB, Patienten mit SAB ohne Vasospasmus und bei Patienten mit Vasospasmus nach SAB unterscheiden.

Die TXB_2 -Spiegel im Liquor unserer Patienten ohne Hirnnekrose und ohne subarachnoidale Blutung (Gruppe A) streuten zwischen 15 und 210 pg/ml, die Werte lagen im Schnitt bei $72,17 \pm 59,95$ pg/ml. Normalwerte für TXB_2 in menschlichem Liquor waren zuvor nur in einer Studie von Walker (308) erwähnt worden: er ermittelte in einem Kontrollkollektiv von 13 Patienten mit lumbosakralen Diskusläsionen Liquorkonzentrationen zwischen 13 und 240 pg/ml, der Mittelwert (103 pg/ml) war nur gering höher als bei unseren Patienten. In tierexperimentellen Studien wurden im Liquor von 6 Hunden physiologische Spiegel um 94 pg/ml (62 - 162 pg/ml) und von Katzen zwischen 80 und 300 pg/ml gefunden (308, 336).

Unter pathologischen Bedingungen bestimmte Walker (308) bei fünf Patienten vom fünften bis neunten Tag nach einer SAB TXB_2 -Konzentrationen in lumbalem Liquor zwischen 16 und 178 pg/ml (Mittelwert 103 ± 32 pg/ml); die Spiegel nach SAB unterschieden sich nicht signifikant von seiner obengenannten Kontrollgruppe. SAB-Patienten ohne Vasospasmus hatten dagegen in unseren Messungen signifikant mehr TXB_2 im Liquor als die Patienten der Gruppe A. Die beiden Arbeiten sind jedoch nicht direkt miteinander vergleichbar: Walker führte im wesentlichen eine tierexperimentelle Studie durch; an einem Hundemodell sollte geklärt werden, ob der Arachidonsäuremetabolismus in neuronalem und zerebrovaskulärem Gewebe nach künstlich induzierter SAB verändert ist. Die Liquorspiegel von TXB_2 bei SAB-Patienten wurden nur zur Demonstrationen der Übertragbarkeit seiner Ergebnisse - in einem kleinen Kollektiv und ohne weitere klinische Information - angegeben.

Die TXB_2 -Spiegel in menschlichem Liquor bei Hirnnekrosen ohne subarachnoidale Einblutung und bei zerebralem Vasospasmus nach SAB wurden in dieser Studie erstmals untersucht.

Zusammenfassend zeigte sich, daß die im Vasospasmus entnommenen Liquorproben signifikant mehr TXB_2 enthielten als die Proben von Patienten mit SAB ohne Vasospasmus bzw. die Proben von Kontrollpatienten ohne SAB ($p < 0,0001$). Die TXB_2 -Spiegel in Proben von Patienten ohne SAB und ohne Hirnnekrose waren signifikant niedriger als in allen anderen Gruppen ($p < 0,05$).

Bei der statistischen Auswertung wurden extrem hohe Liquorspiegel über 1000 pg/ml TXB_2 nicht berücksichtigt; solche Extrema kamen in Gruppe B zweimal (10 % aller Fälle in Gruppe B), in Gruppe C dreimal (10 %) und in Gruppe D weitere zweimal (13 %) vor, sind also auf alle Gruppen nahezu gleich verteilt. Zwei dieser hohen Spiegel wurden in lumbalen Liquorproben gemessen, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der initialen SAB (Gruppe C) entnommen wurden. Auch Walker (308) hatte einen Fall, bei dem nach einer wenige Stunden alten SAB ein Vielfaches der sonst üblichen Liquorkonzentration (5568 pg/ml) bestimmt wurde. Das TXB_2 in frisch nach der Blutung entnommenen Liquorproben entstammt möglicherweise den Thrombozyten, die mit dem Blut in den Subarachnoidalraum gelangten und dort aktiviert wurden. Diese Hypothese wird indirekt durch die phasenkontrastmikroskopischen Untersuchungen der Liquorproben unterstützt, bei denen in den ersten Tagen nach SAB gelöste Thrombozyten im Liquor nachgewiesen werden konnten, später jedoch nicht mehr. Die anderen Extremwerte waren nicht spezifischen zeitlichen oder diagnostischen Umständen zuzuordnen und sind anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht weiter interpretierbar. Bei dissoziierten intravitalen Hirnnekrosen wurden in zwei Fällen sehr hohe Spiegel beobachtet (3520 und 1485 pg/ml), in zwei anderen jedoch nur Spiegel von 40 pg/ml bzw. 340 pg/ml.

Die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen im Liquor weisen eine erhebliche Streuung um die jeweiligen Mittelwerte auf. Zu den möglichen Ursachen zählen systemische Fehler: trotz sorgfältig eingehaltener, streng standardisierter Versuchsbedingungen können sich Unregelmäßigkeiten bei Probeabnahme, Transport, Lagerung und Quantifizierung durch den RIA auf die nur im Pikogrammbereich nachweisbare TXB_2 -Menge auswirken. Die bei Messungen im Plasma zu beachtende Gefahr einer Thrombozytenaktivierung durch

die Probeabnahme ist bei der geringen Zahl der eingeschwemmten Blutplättchen im Liquor nach SAB nicht bedeutsam. Dagegen ist zu berücksichtigen, daß TXB_2 im Liquorraum aufgrund von Liquorzirkulationsstörungen (70) wahrscheinlich inhomogen verteilt ist. Der Liquorfluß ändert sich mit der Lagerung des Patienten, dem intrakraniellen Druck, der Compliance des Hirngewebes, der Auflösung subarachnoidaler Blutgerinnsel und Resorptionsvorgängen: abhängig davon liegt ein wechselnder Reflow von den basalen Zisternen in die Ventrikel oder nach lumbal vor. Der relative Anteil zisternalen Liquors in der ventrikulär entnommenen Probe, der wegen der unmittelbaren Beziehung zu den Hirnbasisgefäßen besonders interessant ist, ist unterschiedlich und im Einzelfall nicht abzuschätzen. Die dadurch bedingte Streuung der Ergebnisse ist nur durch eine große Fallzahl zu verringern.

Die Frage ist zu klären, ob die signifikante TXB_2 -Erhöhung im Vasospasmus an der Pathogenese dieser Komplikation beteiligt ist oder erst sekundär - als Epiphänomen - in Folge des spastisch induzierten Hirnschadens entsteht. Zerebrale Ischämien, traumatische Hirnschäden und konvulsive Stimuli führen tierexperimentell zu einem Anstieg der freien Fettsäuren, insbesondere der Arachidonsäure, im Hirngewebe (17, 343). Unter Verbrauch von Sauerstoff - bei Ischämien also nur nach unvollständiger arterieller Okklusion oder bei Reperfusion - wird die Arachidonsäure weiter metabolisiert zu den primären Prostaglandinen PGD_2 , PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ (80, 95, 212). Die Konzentration der primären Prostaglandine steigt im Hirngewebe von Versuchstieren und in lumbalen Liquorproben von Patienten mit zerebrovaskulärem Insult (48, 76, 154) oder nach SAB (76, 159) an. Die Spiegel korrelieren nicht mit der Schwere der klinischen Symptomatik bzw. dem Auftreten eines Vasospasmus.

Die Kapazität neuronalen Gewebes zur Thromboxansynthese ist artspezifisch unterschiedlich: inkubierter zerebraler Kortex von Meerschweinchen und Ratten produziert Thromboxan in beträchtlichen Mengen (1, 334, 335), in menschlichem autopsischem Hirngewebe konnte jedoch durch Dünnschichtchromatographie kein TXB_2 nachge-

wiesen werden (2). Nach Ischämie oder Krampfanfällen wurde in Affen-, Ratten- und Mäusehirn ein erhöhter TXB_2 -Gehalt beobachtet (20, 94, 95, 262, 270); der relative Anstieg der TXB_2 -Konzentration im Vergleich zu den primären Prostaglandinen war jedoch gering. Unter den gleichen Provokationsbedingungen wurden in anderen tierexperimentellen Studien unverändert basale TXB_2 -Spiegel festgestellt (61, 172). Bei der einzigen an Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen durchgeführten Untersuchung war TXB_2 im Urin in Korrelation zum klinischen Ausmaß der Ischämie erhöht gemessen worden (86).

Die TXB_2 -Konzentrationen im Liquor bei unseren Patienten mit Hirnnekrosen ohne SAB waren signifikant höher als in der Kontrollgruppe A ($p < 0,05$), jedoch niedriger als bei Patienten mit Vasospasmus ($p < 0,0001$). Ein nicht zu vermeidender Unterschied zwischen den beiden Gruppen war, daß die Liquorabnahme bei Patienten mit Vasospasmus im Schnitt früher nach Beginn der ischämischen Symptomatik erfolgte (3. Tag SD 1,6) als bei Patienten mit Hirnnekrose anderer Ursache (7,9. Tag SD 7,8). Der erneute Anstieg der TXB_2 -Spiegel am zweiten bis dritten Tag nach dem klinischen Beginn des Vasospasmus deutet darauf hin, daß die TXB_2 -Produktion im Vasospasmus möglicherweise in zwei Phasen stattfindet: die bereits initial, am ersten und zweiten Tag erhöhten Konzentrationen könnten Ausdruck eines primär an der Auslösung des Spasmus beteiligten Syntheseprozesses sein; sekundär, in ischämisch geschädigtem Gewebe produziertes TXB_2 würden die nachfolgende Zunahme der Spiegel erklären.

Nach unseren Ergebnissen wird in geschädigtem Hirngewebe vermehrt TXB_2 produziert, beim Vasospasmus scheint jedoch die Synthese in anderen zentralnervösen Bereichen zusätzliche eine Rolle zu spielen. Gegen ein Epiphänomen spricht auch die enge zeitliche Korrelation zwischen dem Beginn des Vasospasmus und den Peaks der TXB_2 -Konzentrationen bei den Verlaufsuntersuchungen.

Entstanden die erhöhten TXB_2 -Spiegel im Liquor durch Diffusion vom Plasma in den Liquorraum oder ist das Thromboxan autochthon im ZNS produziert worden?

Die TXB_2 -Bestimmungen in den simultan entnommenen Plasmaproben zeigten, daß die Plasmaspiegel bei den Kontrollpatienten (Gruppe A) in 90 % höher waren als die Liquorspiegel, bei Patienten mit Vasospasmus (Gruppe D) dagegen nur in 38 %. Aktive Transportmechanismen für Prostaglandine sind nur vom Liquor ins Blut und nicht in umgekehrter Richtung beschrieben (25, 108). Selbst eine hochgradige Störung der Blut-Hirnschranke führte nur zu einem Ausgleich des Liquor-Plasmagradients. Bei ca. zwei Drittel der Patienten mit Vasospasmus, jedoch auch knapp der Hälfte der Patienten mit SAB ohne Vasospasmus deuten die relativ höheren Konzentrationen im Liquor auf eine autochthone Produktion von TXB_2 im ZNS hin. Die TXB_2 -Synthese im ZNS ist offensichtlich kein für den Vasospasmus spezifischer Prozeß, findet jedoch in dieser Phase in erhöhtem Ausmaß statt.

Autochthone Bildungsstätten von TXB_2 im ZNS können, abgesehen von dem bereits diskutierten neuronalen Parenchym, zelluläre Blutbestandteile im Liquorraum und vaskuläres Gewebe sein. Thrombozyten besitzen die höchste Kapazität zur Thromboxansynthese. Es stellte sich deshalb die Frage, ob das im Liquor gemessene TXB_2 durch in den Subarachnoidalraum eingeblutete Thrombozyten produziert worden war. Die Thrombozyten, die bei der Aneurysmaruptur in den Subarachnoidalraum gelangten, sind nach unseren Beobachtungen jedoch nur maximal drei Tage nach der Blutung in suspendierter Form phasenkontrastmikroskopisch nachweisbar. Da später entnommene Proben keine Thrombozyten mehr enthielten und an Oberflächen adhärierte bzw. aggregierte Blutplättchen kein TXA_2 bilden (171), ist es nicht wahrscheinlich, daß das TXB_2 in der Vasospasmusphase thrombozytär im Subarachnoidalraum gebildet wurde.

Heros (122) formulierte 1976 die Hypothese, daß der Vasospasmus durch die Produktion einer konstriktorischen Substanz innerhalb der Wand der betroffenen Arterie im Sinne einer "Autokonstriktion" ausgelöst werden könnte. Mehrere computertomographische Studien

haben in den letzten Jahren gezeigt, daß die Tamponade der basalen Zisternen durch Blut mit dem Auftreten eines Vasospasmus im weiteren Krankheitsverlauf korreliert (85, 152). Die basalen Blutgerinnsel selbst enthalten keine vasokonstriktorische Aktivität, Homogenate der von ihnen umschlossenen Arterien lösen jedoch, im Gegensatz zu normalen Arterien, in-vitro eine Kontraktion glatter Gefäßmuskulatur aus (290); nur von perivaskulären Hämatomen umgebene Gefäße weisen die für spastische Gefäße typischen histologischen Veränderungen auf (165). Diese tierexperimentellen Ergebnisse deuten darauf hin, daß ein Zusammenhang zwischen der Ummantelung der subarachnoidalen Gefäße durch geronnenes Blut und intramuralen, arteriellen Veränderungen besteht.

Patienten, die im CT innerhalb von sechs Tagen nach SAB "viel" Blut in den basalen Zisternen bzw. der Sylvischen Fissur hatten, entwickelten in unserer Studie zu 58 % einen klinischen Vasospasmus, Fälle mit "wenig" Blut nur in 25 %. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit einer Untersuchung von Pasqualin (1984) an einem großen Kollektiv (n=242), in der 51 % der Patienten mit Zisternen-tamponade einen klinischen und 75 % einen angiographischen Vasospasmus hatten (213). Der prognostische Wert des initialen computertomographischen Befundes wird dadurch bestätigt.

Die Frage nach der Korrelation zwischen der Menge des geronnenen Blutes in den basalen Zisternen und der Höhe der TXB_2 -Spiegel im Liquor wird aufgrund unserer Ergebnisse positiv beantwortet: Patienten mit dem Nachweis von "viel" Blut im CT hatten signifikant häufiger hohe TXB_2 -Spiegel (>300 pg/ml) im Liquor als Patienten mit "wenig" Blut. Die autochthone Thromboxansynthese im ZNS scheint durch die zisternale Blutansammlung beeinflusst zu werden, wobei eine Freisetzung von TXA_2 aus dem Hämatom selbst und insbesondere den darin gebundenen Thrombozyten nicht in Frage kommt - dies führt hin zur Hypothese einer vaskulären Genese des Thromboxans im ZNS.

C. Hypothese zur Pathogenese des Vasospasmus

Kürzlich veröffentlichte Studien über die Rolle von Eicosanoiden bei vaskulären Störungen erbrachten folgende Ergebnisse:

Thromboxan wird in der Media und Adventitia normaler zerebraler Arterien in geringen Mengen gebildet (110, 131). Die TXB_2 -Synthese in der Wand arteriosklerotischer Gefäße deutet darauf hin, daß die Produktionskapazität der Gefäße unter nicht bekannten Bedingungen bis zum 60-fachen gesteigert werden kann (248); die Pathohistologie arteriosklerotischer und vasospastischer Gefäße gleicht sich (288). In-vivo von Blut umgebene Karotisarterien von Kaninchen synthetisieren in-vitro ebenfalls vermehrt TXB_2 (220).

Über das Gleichgewicht zwischen dem konstriktorischen TXA_2 und dem dilatatorischen PGI_2 kann der Gefäßtonus reguliert werden. Ausgehend von der Hypothese, daß ein PGI_2 -Mangel - ebenso wie ein TXA_2 -Überschuß - den Spasmus auslösen kann (31), wurde in Tierexperimenten drei bis sechs Tage nach einer induzierten SAB in spastischen Gefäßen eine reduzierte endotheliale PGI_2 -Synthese gefunden (171, 254, 308).

In der Nachbarschaft der Aneurysmaruptur treten mehrere Faktoren auf, die geeignet sind, den PGI_2 - TXA_2 -Metabolismus zu stören:

- durch mechanische Einflüsse wird das Endothel, die Bildungsstätte des PGI_2 , lädiert (253).
- Liquorzirkulationsstörungen führen zu einer O_2 -Mangelversorgung in den Schichten der subarachnoidal gelegenen Arterien, die über den Liquorweg ver- und entsorgt werden (346). Die Umstellung auf anaerobe Stoffwechselprozesse geht mit der Entwicklung einer metabolischen Azidose im Liquor einher (281). Die PGI_2 -Synthetase wird bei saurem pH-Wert inaktiviert (189).

- Im Liquor von Patienten wurden in zeitlicher Korrelation zum Vasospasmus erhöhte Lipid-Hydroperoxidspiegel gemessen (252). Lipid-Hydroperoxide sind selektive Antagonisten der PGI_2 -Synthetase (187).

Lipid-Hydroperoxide können z.B. als Folge der Hämolyse in dem perivaskulären Blutgerinnsel entstehen (252). Die Freisetzung von Oxy-Hämoglobin (Oxy-Hb) aus den Erythrozyten erfolgt in-vitro in Blut-Liquorgemischen nach ca. 6 Tagen Inkubation bei 37°C (81, 268), also zur Prädilektionsphase des Vasospasmus. Oxy-Hb besitzt auf zerebrale Hundearterien selbst vasokonstriktorische Aktivität (209, 210), Gefäße von Primaten reagieren jedoch weitaus schwächer (34, 293). Bei der Degradation von Oxy-Hb zu Methämoglobin (Met-Hb) entstehen freie Radikale, die physiologischerweise über eine Superoxid-Dismutase, Katalase und Glutathion-Peroxidase enzymatisch inaktiviert werden. Bei Blockade oder Erschöpfung dieses Mechanismus wird jedoch eine radikale Kettenreaktion gestartet, die mit Membranschädigungen, Freisetzung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Produktion von Lipid-Hydroperoxiden endet (252).

Lipid-Hydroperoxide wirken indirekt - über eine Hemmung des gefäßrelaxierenden PGI_2 - und auch direkt vasokonstriktorisch (15, 153, 252); sie induzieren histologische Veränderungen der Arterien (253). 5-Hydroperoxyeicosatetraensäure (5-HPETE) stellt darüber hinaus die Vorstufe der "Leukotriene" dar. Das spontane Degradationsprodukt von 5-HPETE, 5-HETE (5-Hydroxyeicosatetraensäure) ist im Liquor von Patienten in Korrelation zum Vasospasmus signifikant erhöht (280). Die sogenannten "Sulfidopeptid-Leukotriene" LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 und LTF_4 haben vasokonstriktorische Eigenschaften (160, 222, 286) und führen über ihre chemotaktische Wirkungskomponente zu inflammatorischen histologischen Veränderungen. Leukotriene interagieren außerdem mit Cyclooxygenaseprodukten: LTB_4 , LTC_4 und LTD_4 stimulieren die Thromboxanbildung in Granulozyten und Makrophagen (157, 228).

Abbildung 21 faßt unsere Hypothese zur Pathogenese des zerebralen Vasospasmus nach SAB zusammen:

Die der Aneurysmaruptur benachbarten subarachnoidalen Arterien werden von einem perivaskulären Blutgerinnsel umgeben. Erythrozyten, Granulozyten und Mastzellen lagern sich in die labyrinthäre Struktur der Adventitia und zum Teil auch in die äußeren Schichten der Media ein (82, 164); sekundär immigrieren Makrophagen (128). Die PGI_2 -Synthese wird zunächst nur durch eine mechanische Endothelschädigung in der Nähe der Rupturstelle beeinträchtigt: das physiologische Gleichgewicht mit Überwiegen des vasodilatatorischen PGI_2 -Einflusses über TXA_2 ist noch weitgehend ungestört. Mit einer Latenz von 3 bis 6 Tagen finden jedoch im perivaskulären Thrombus hämolytische Prozesse mit Freisetzung von Oxy-Hb statt; der Abbau von Oxy-Hb zu Met-Hb initiiert radikale Kettenreaktionen, die zur Entstehung von Lipid-Hydroperoxiden führen. Die Lipid-Hydroperoxide hemmen die PGI_2 -Synthetase, die zusätzlich durch eine metabolische Liquorazidose an Aktivität verliert. Es resultiert ein intramuraler PGI_2 -Mangel.

Trauma, Hypoxie und aggressive Radikale schädigen die Zellmembranen und setzen Fettsäuren, insbesondere Arachidonsäure frei. Wegen der Inhibition der PGI_2 -Synthetase wird der insgesamt vergrößerte Arachidonsäurepool vermehrt über die adventitielle und mediale Thromboxan-Synthetase abgebaut. Auch die immigrierten Makrophagen und Granulozyten können TXA_2 produzieren, wobei chemotaktische Faktoren stimulierend wirken. Die Stoffwechselabfallprodukte der äußeren Wandschichten der subarachnoidalen Gefäße - also auch TXB_2 - werden an den Liquor abgegeben (346) und sind dort in erhöhter Konzentration nachweisbar (104 - 107). Hier sei nochmals auf die bisher wenig beachtete Tatsache hingewiesen, daß durch das Fehlen der "vasa vasorum" Liquor und subarachnoidal gelegene Gefäße in enger räumlicher und funktioneller Beziehung stehen (346). Schließlich fällt auch luminal TXA_2 durch Aktivierung von Thrombozyten an endothelialen Läsionen an.

Arachidonsäure kann alternativ über den Lipoxxygenaseweg zu Leukotrienen weitermetabolisiert werden. Die enzymatische Ausstattung hierzu ist in den immigrierten Granulozyten und Mastzellen (222) und wahrscheinlich auch in Zellen der Gefäßwand (101) sowie

Abbildung 21

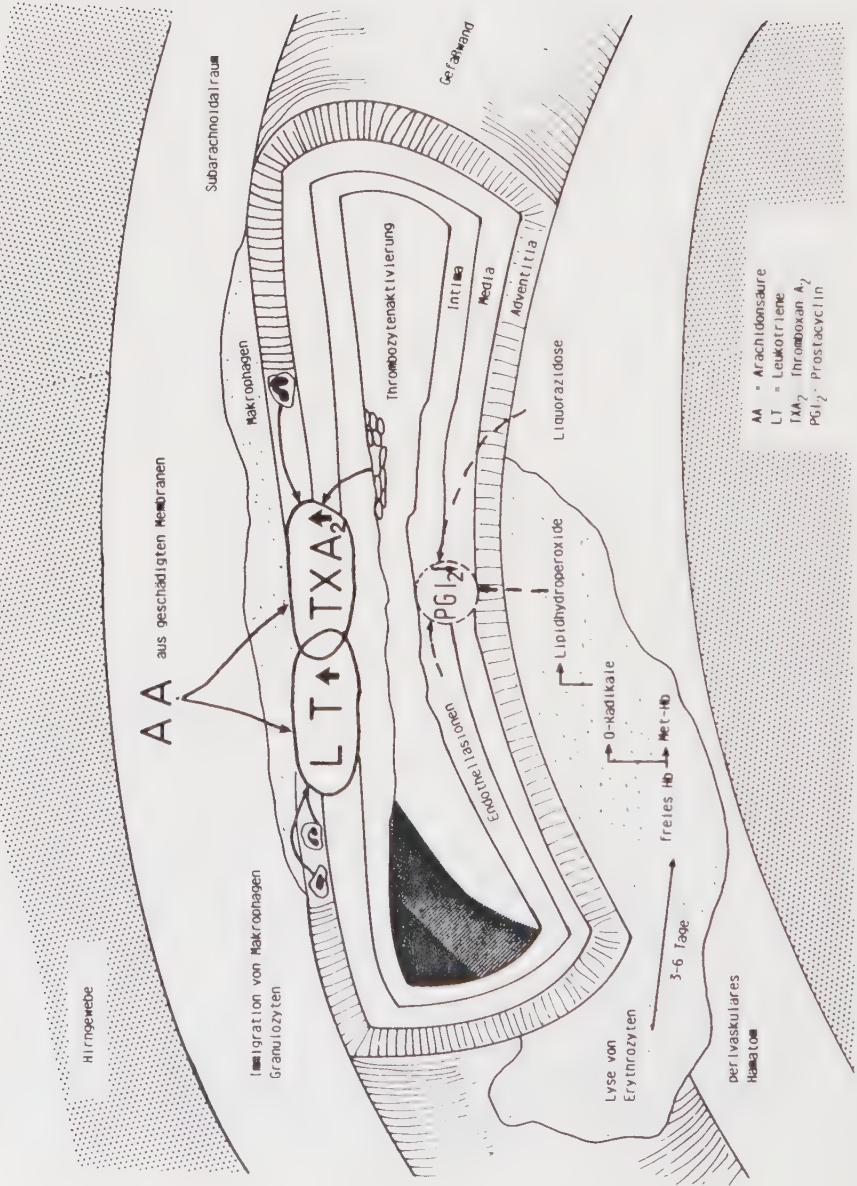


Abbildung 21

Hypothese zur Pathogenese des Vasospasmus:

Der Arachidonsäuremetabolismus in zerebralen Gefäßen, die von einem perivaskulären Hämatom umgeben sind, ist gestört: die PGI_2 -Synthese wird durch Endothelläsionen, eine Liquorazidose und Lipidhydroperoxide beeinträchtigt. Freie O-Radikale, die beim Abbau von Hämoglobin zu Methämoglobin im perivaskulären Hämatom mit einer Latenz von 3 bis 6 Tagen nach der SAB entstehen, fördern die Bildung von Lipidhydroperoxiden und induzieren Membranschäden. Die dadurch freigesetzte Arachidonsäure wird alternativ zu Thromboxan und Leukotrienen metabolisiert. Thromboxan und einige Leukotriene sind vasokonstriktorisch wirksam; ihr Synergismus könnte der auslösende Stimulus des Vasospasmus sein.

des angrenzenden Hirngewebes (163) vorhanden. Leukotriene wirken zum Teil selbst vasokonstriktorisch und regen als "chemotaktische Faktoren" die TXA_2 -Synthese in den Granulozyten an - der Synergismus zwischen diesen Substanzen ist möglicherweise der entscheidende Stimulus zur Auslösung des Vasospasmus. Die häufig beobachtete inflammatorisch veränderte Histologie der spastischen Gefäße (57, 128, 267, 288, 289, 341) könnte durch die chemotaktische Wirkung der Leukotriene induziert werden.

Die Messung erhöhter Liquorspiegel reicht noch nicht aus, TXA_2 als den Mediator des Vasospasmus zu identifizieren. Die Ergebnisse des Thrombozytenaggregations-Bioassays deuten darüber hinaus darauf hin, daß im Vasospasmus zusätzlich andere biologisch aktive Stoffe mit längerer Halbwertszeit an den Liquor abgegeben werden, die möglicherweise auch kausal bedeutsam sind. TXA_2 erfüllt jedoch eine Reihe der auf Seite 18 und 20 aufgeführten Voraussetzungen, die theoretisch an eine pathogenetisch wirksame Substanz zu stellen sind:

- ad 2: TXA_2 wirkt sowohl an tierischen (79) als auch an menschlichen Arterien (126) in-vitro stark konstriktorisch
- ad 3: Der konstriktorische Effekt ist in allen bisher untersuchten Gefäßprovinzen reproduzierbar (188)
- ad 5: Die Konzentration seines spontanen Degradationsproduktes TXB_2 steigt in zeitlicher Korrelation zum Beginn des Vasospasmus im Liquor an (105)
- ad 6: Die Umstellung des Arachidonsäuremetabolismus innerhalb der betroffenen Arterienwand mit einer kontinuierlichen, überschüssigen Thromboxansynthese stellt eine plausible Hypothese zur Erklärung des verzögerten Beginns und der protrahierten Dauer der Komplikation trotz der Labilität von TXA_2 dar (106).

ad 7: Durch den Vergleich mit einer Gruppe von Patienten mit ischämischen Hirnnekrosen ohne SAB ist mit Wahrscheinlichkeit auszuschliessen, daß der TXB_2 -Anstieg im Vasospasmus ein sekundär durch den Parenchymuntergang bedingtes Epiphänomen ist (106).

ad 8: Thromboxan-Synthetasehemmer verhinderten den Vasospasmus bzw. dessen Auswirkungen wenigstens zum Teil (Tabelle 5). Mißerfolge gingen möglicherweise darauf zurück, daß die i.v.-verabreichten Medikamente nicht zum Ort der TXA_2 -Synthese (Media und Adventitia) diffundierten oder daß sich durch den Syntheseblock Vorstufen von TXA_2 (PGG_2 , PGH_2) mit ebenfalls spasmogener Wirkung anstauten (23, 127). Durch Pharmaka, die nicht die Synthese, sondern den TXA_2 -Rezeptor blockieren, wäre dieser Nachteil zu umgehen.

Offen bleiben zum Beispiel die Fragen, ob der stark konstriktorische Reiz von TXA_2 auf zerebrale Arterien auch in-vivo zu reproduzieren ist, ob in den betroffenen Gefäßen ausreichende Wirkspiegel erreicht werden und welche Bedingungen tatsächlich zu einer Umstellung des Eicosanoidstoffwechsels im Bereich der subarachnoidalen Arterien führen können. Die Untersuchung der Bedeutung des Thromboxan-Prostacyclin-Leukotrien-Systems beim Vasospasmus stellt weiterhin eine Herausforderung dar.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der zerebrale, arterielle Vasospasmus ist eine häufige Komplikation nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB), die verzögert - frühestens drei Tage nach der Blutung - einsetzen und über eine regionale oder diffuse Minderperfusion zu einem neurologischen ischämischen Defizit führen kann. Der Vasospasmus erhöht massiv die Morbidität und Letalität nach SAB. Die Faktoren, die zu seiner Auslösung führen, sind nicht bekannt; es gibt kein sicher wirksames therapeutisches oder prophylaktisches Konzept zu seiner Verhinderung. Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung, ob im Liquor von Patienten in zeitlicher Korrelation zum Vasospasmus biologisch aktive Substanzen bzw. deren Abbauprodukte auftreten.

Proaggregatorische Aktivität im Liquor

Eine Reihe von biochemischen Substanzen können über denselben zellulären Mechanismus sowohl eine Thrombozytenaggregation als auch eine Kontraktion glatter Muskulatur induzieren. Wir entwickelten einen Thrombozytenaggregations-Bioassay, durch den proaggregatorische Aktivität (PAA) im Liquor qualitativ erfassbar war. Liquorproben von acht Patienten ohne SAB enthielten in keinem Fall PAA, Aktivität war jedoch in 36 % (4 von 11) der ventrikulären Proben von Patienten mit SAB ohne Vasospasmus und in 75 % (6 von 8) der Proben von Patienten mit Vasospasmus nachweisbar. Verlaufsuntersuchungen bei fünf Patienten zeigten einen Anstieg der PAA zu Beginn des Vasospasmus (4 Fälle) und konstant bleibende Aktivität bei SAB ohne Vasospasmus (1 Fall). Wir schliessen aus den Ergebnissen, daß bei Vasospasmus vermehrt proaggregatorisch aktive Substanzen in den Liquorraum freigesetzt werden; die Freisetzung ist jedoch kein für den Vasospasmus spezifischer Prozeß, sondern kann - in signifikant niedrigerem Maße ($p < 0,06$) - auch bei SAB ohne Spasmus erfolgen. Der Test erfäßt keine sehr kurzlebigen Substanzen - TXA_2 ist deshalb nicht für die PAA verantwortlich.

Thromboxan B₂-Spiegel im Liquor

Der Arachidonsäuremetabolit Thromboxan A₂ (TXA₂) wirkt insbesondere auf Hirngefäße in-vitro stark vasokonstriktorisch. Um zu prüfen, ob TXA₂ an der Auslösung des Vasospasmus beteiligt ist, bestimmten wir die Konzentrationen von Thromboxan B₂ (TXB₂), dem spontanen Degradationsprodukt von TXA₂, im Liquor von Patienten nach SAB mit bzw. ohne Vasospasmus mit Hilfe eines hochspezifischen ¹²⁵J-RIA. Zur Kontrolle dienten eine Gruppe von Patienten ohne SAB und ohne Hirnschädigung sowie Liquorproben von Patienten mit frischen Hirnnekrosen ohne subarachnoidale Blutbeimengung. Die TXB₂-Spiegel bei Patienten mit Vasospasmus ($415 \pm 221,28$ pg/ml) waren signifikant höher als in den anderen Gruppen ($p < 0,0001$). Die Liquorkonzentrationen waren bereits am Tag des Beginns der spastisch induzierten Symptomatik verglichen mit den Spiegeln von SAB-Patienten ohne Vasospasmus erhöht und stiegen am 2.-3. Tag der Komplikation nochmals signifikant an. Sekundär in ischämisch geschädigtem Hirngewebe produziertes Thromboxan scheint an den Spiegeln im Vasospasmus beteiligt zu sein. Die bereits initial in der Spasmusphase erhöhten Spiegel und die signifikant niedrigeren Konzentrationen, die selbst nach massiven Hirnnekrosen anderer Ursache gefunden wurden, deuten jedoch darauf hin, daß beim Vasospasmus zusätzliches, in anderen zentralnervösen Kompartimenten synthetisiertes Thromboxan primär eine Rolle spielt.

Serielle Liquorkonzentrationsbestimmungen bei fünf Patienten mit SAB zeigten mit einer Ausnahme einen Anstieg der TXB₂-Spiegel in Korrelation zum Auftreten spastisch induzierter Symptome.

Die Spiegel im Liquor waren bei Patienten ohne zerebrovaskuläre Erkrankung in 10 %, bei Patienten mit SAB in 46 % und bei Patienten mit Vasospasmus in 62 % höher als in den jeweiligen, simultan entnommenen Plasmaproben. Nach SAB, und vermehrt im Vasospasmus, erfolgt offensichtlich eine autochthone Produktion von Thromboxan im ZNS. In den Subarachnoidalraum eingeblutete Thrombozyten können nur während der ersten Tage nach der SAB an der Thromboxansynthese teilnehmen, weil über den dritten Tag nach der Blutung hinaus phasenkontrastmikroskopisch keine Thrombozyten im Liquor mehr nachweisbar waren.

Bei 28 Patienten, von denen ein CI innerhalb der ersten sechs Tage nach SAB vorlag, konnte eine Abhängigkeit der Höhe der TXB_2 -Konzentrationen im Liquor von der Menge des Blutes in den basalen Zisternen gezeigt werden. Der prognostische Wert des initialen CI-Befundes in Bezug auf die Entwicklung eines Vasospasmus bestätigte sich in unserem kleinen Kollektiv: 25 % (2 von 8) der Patienten mit "wenig" Blut in den basalen Zisternen hatten später einen Vasospasmus im Gegensatz zu 58 % (7 von 12) der Patienten mit "viel" Blut.

Unsere Ergebnisse stützen die Hypothese, daß der Vasospasmus durch eine Umstellung des Arachidonsäuremetabolismus innerhalb der Wand subarachnoidal gelegener, von geronnenem Blut ummantelter Arterien ausgelöst wird: bedeutsam können dabei eine Blockade des dilatatorischen Prostacyclins, ein Shunt zum Thromboxan hin und möglicherweise die synergistische Beteiligung von konstriktorischen und chemotaktischen Leukotrienen sein.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abdel-Halim MS, Hamberg M, Sjöquist B, Änggård E (1977) Identification of prostaglandin D₂ as a major prostaglandin in homogenates of rat brain. Prostaglandins 14:633-643
2. Abdel-Halim MS, von Holst H, Meyerson B, Sachs C, Änggård E (1980) Prostaglandin profiles in tissue and blood vessels from human brain. J Neurochem 34:1331-1333
3. Adams CBI, Fearnside MR, O'Loire SA (1978) An investigation with serial angiography into the evolution of cerebral arterial spasm following aneurysm surgery. J Neurosurg 49: 809-815
4. Alksne JF, Greenhoot JH (1974) Experimental catecholamine-induced chronic cerebral vasospasm. Myonecrosis in vessel wall. J Neurosurg 41:440-445
5. Alksne JF, Branson PJ (1980) Pathogenesis of cerebral vasospasm. Neurol Res 2:273-282
6. Allcock JM, Drake CG (1965) Ruptured intracranial aneurysms - the role of arterial spasm. J Neurosurg 22:21-29
7. Allen GS, Henderson LM, Chou SN, French LA (1974 a) Cerebral arterial spasm. Part 1: In vitro contractile activity of vasoactive agents on canine basilar and middle cerebral arteries. J Neurosurg 40:433-441
8. Allen GS, Henderson LM, Chou SN, French LA (1974 b) Cerebral arterial spasm. Part 2: In vitro contractile activity of serotonin in human serum and CSF on the canine basilar artery, and its blockade by methysergide and phenoxybenzamine. J Neurosurg 40:442-450

9. Allen GS,Gold LHA,Chou SN,French LA (1974 c) Cerebral arterial spasm.Part 3:In vivo intracisternal production of spasm by serotonin and blood and its reversal by phenoxybenzamine. J Neurosurg 40:451-458
10. Allen GS,Gross CJ,French LA,Chou SN (1976 a) Cerebral arterial spasm.Part 5:In vitro contractile activity of vasoactive agents including human CSF on human basilar and anterior cerebral arteries.J Neurosurg 44:594-600
11. Allen GS,Gross CJ (1976 b) Cerebral arterial spasm.Part 7:In vitro effects of alpha adrenergic agents on canine arteries from six anatomical sites and six blocking agents on serotonin-induced contractions of the canine basilar artery. Surg Neurol 6:63-70
12. Andrews P,Papadakis N,Gavras H (1982) Reversal of experimental acute cerebral vasospasm by angiotensin converting enzyme inhibition.Stroke 13:480-483
13. Antunes JL,Correll JW (1976) Cerebral emboli from intracranial aneurysms.Surg Neurol 6:7-10
14. Aratiunow AI,Baron MA,Majorova NA (1974) The role of mechanical factors in the pathogenesis of short-term and prolonged spasm of the cerebral arteries.J Neurosurg 40:461-472
15. Asano M,Hidaka H (1979) Contractile response of isolated rabbit aortic strips to unsaturated fatty acid peroxides. J Pharmacol Exper Therapeutics 208:347-353
16. Asano I,Sasaki I,Koide I,Iakakura K,Sano K (1984) Experimental evaluation of the beneficial effect of an antioxidant on cerebral vasospasm. Neurol Res 6:49-53

17. Bazan NG (1970) Effects of ischemia and electroconvulsive shock on free fatty acid pool in the brain. *Biochim Biophys Acta* 218:1-10
18. Beck OJ, Wieser HX (1974) Die Bedeutung des Vasospasmus für die Prognose nach Aneurysmablutung. *Zbl Neurochir* 35:21-34
19. Benedict CR, Loach AB (1978) Sympathetic nervous system activity in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 9: 227-244
20. Berchtold-Kranz E, Heldt R, Neufang B, Hertting G (1981) Regional distribution of arachidonic acid metabolites in rat brain following convulsive stimuli. *Prostaglandins* 22:65-79
21. Bergvall U, Galera R (1969) Time relationship between subarachnoid haemorrhage, arterial spasm, changes in cerebral circulation and posthaemorrhagic hydrocephalus. *Acta Radiol Diag* 9: 229-237
22. Bergvall U, Steiner L, Forster DMC (1973) Early pattern of cerebral circulatory disturbances following subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 5:24-32
23. Bertele V, Cerletti C, Schieppati A, Di Minno G, De Gaetano G (1981) Inhibition of thromboxane synthetase does not necessarily prevent platelet aggregation. *Lancet* :1057-1058
24. Birse SH, Tom MI (1960) Incidence of cerebral infarction associated with ruptured intracranial aneurysm. *Neurology* 10:101-106
25. Bito LZ, Davson H, Hollingsworth JR (1976) Facilitated transport of prostaglandins across the blood-cerebrospinal fluid and blood-brain barriers. *J Physiol* 256:273-285

26. Blaso WP, Boullin DJ (1978) Vasoconstrictor activity of cerebrospinal fluid from patients with cerebral arterial spasm. *Proc Physiol Soc* 282:39-40
27. Boullin DJ, Mohan J, Grahame-Smith (1976) Evidence for the presence of a vasoactive substance (possibly involved in the aetiology of cerebral arterial spasm) in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:756-766
28. Boullin DJ, Blaso WP (1977) Responses of human and baboon cerebral arteries to dopamine and prostacyclin-like activity. *Pharmacologist* 19:148
29. Boullin DJ, Hunt TM, Rogers AT (1978) Models for investigating the aetiology of cerebral arterial spasm: Comparative responses of the basilar artery with rat colon, anococcygeus, stomach, fundus, and aorta and guinea-pig ileum and colon. *Br J Pharmacol* 63:251-257
30. Boullin DJ, du Boulay DH, Rogers AT (1978) Aetiology of cerebral arterial spasm following subarachnoid haemorrhage: evidence against a major involvement of 5-hydroxy-tryptamine in the production of acute spasm. *Br J clin Pharmacol* 6:203-215
31. Boullin DJ, Bunting S, Blaso WP, Hunt TM, Moncada S (1979) Responses of human and baboon arteries to prostaglandin endoperoxides and biologically generated and synthetic prostacyclin: their relevance to cerebral arterial spasm in man. *Br J clin Pharmacol* 7:139-147
32. Boullin DJ (1980) Cerebral vasospasm. John Wiley & Sons Ltd, Chichester:120

33. Boullin DJ, Brandt L, Ljunggren B, Tagari P (1981) Vasoconstrictor activity in cerebrospinal fluid from patients subjected to early surgery for ruptured intracranial aneurysms.
J Neurosurg 55:237-245
34. Boullin DJ, Tagari P, du Boulay G, Aitken V, Hughes T (1983) The role of hemoglobin in the etiology of cerebral vasospasm.
J Neurosurg 59:231-236
35. Born GVR (1962) Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 194:927-929
36. Born GVR, Cross MJ (1963) The aggregation of blood platelets.
J Physiol 168:178-195
37. Brandt L, Ljunggren B, Andersson KE, Hindfelt B, Teasdale G (1981 a) Vasoconstrictive effects of human post-hemorrhagic cerebrospinal fluid on cat pial arterioles in situ.
J Neurosurg 54:351-356
38. Brandt L, Ljunggren B, Andersson KE, Hindfelt B (1981 b) Individual variations in response of human cerebral arterioles to vasoactive substances, human plasma, and CSF from patients with aneurysmal SAH. J Neurosurg 55:431-437
39. Brawley BW, Strandness DE, Kelly WA (1968) The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 28:1-8
40. Breddin K, Ziemien M, Krzywanek HJ (1976) Factors influencing spontaneous and induced platelet aggregation. Studies with a new aggregometer. In: Klutin O (ed) Platelets, recent advances in basic research and clinical aspects, Excerpta medica, Amsterdam:302-314

41. Buckell M (1964) Demonstration of substances capable of contracting smooth muscle in haematoma fluid from certain cases of ruptured aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 27: 347-359
42. Bult H, Herman AG (1982) Prostaglandins and circulatory shock. In: Herman AG (ed) *Cardiovascular Pharmacology of the prostaglandins*, Raven Press, New York: 327-345
43. Bunting S, Gryglewski R, Moncada S, Vane JR (1978) Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins* 12: 897-913
44. Bunting S, Moncada S, Vane JR (1983) The prostacyclin-thromboxane A_2 balance: pathophysiological and therapeutic implications. *Brit Med Bull* 39: 271-276
45. Butkus A, Skrinska VA, Schumacher P (1980) Thromboxane production and platelet aggregation in diabetic subjects with clinical complications. *Thromb Res* 19: 211-223
46. Cannon WB, Rosenblith A (1937) Autonomic neuro-effector systems. Macmillan, New York: 229
47. Cannon PJ (1984) Eicosanoids and the blood vessel wall. *Circulation* 70: 523-528
48. Carasso RL, Vardi J, Rabay JM, Zor U, Streifler M (1977) Measurement of prostaglandin E_2 in cerebrospinal fluid in patients suffering from stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40: 967-969

49. Cavallero F (1977) Quantitative valuation of platelet aggregation curves through calculation of a numerical index. In: Agnoli A, Fazio C (eds) Platelet aggregation in the pathogenesis of cerebrovascular disorders, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York: 27-32
50. Chapleau CE, White RP (1979) Effects of prostacyclin on the canine isolated basilar artery. Prostaglandins 17: 573-580
51. Chan RC, Durity FA, Thompson GB, Nugent RA, Kendall M (1984) The role of the prostacyclin-thromboxane system in cerebral vasospasm following induced subarachnoid hemorrhage in the rabbit. J Neurosurg 61: 1120-1128
52. Chan PH, Fishman RA (1984) The role of arachidonic acid in vasogenic brain edema. Fed Proc 43: 210-213
53. Chow RWB, Newton TH, Smith MC, Adams JE (1968) Cerebral vasospasm induced by subarachnoid blood and serotonin. Invest Radiol 3: 402-407
54. Chui M, Battista AF, Kricheff II (1983) Vasospasm of the vertebrobasilar system in cases of ruptured intracranial aneurysm. Neurosurgery 12: 542-548
55. Chyatte D, Rusch N, Sundt IM (1983) Prevention of chronic experimental cerebral vasospasm with ibuprofen and high-dose methylprednisolone. J Neurosurg 59: 925-932
56. Chyatte D, Sundt IM (1984) Response of chronic experimental vasospasm to methylprednisolone and dexamethasone. J Neurosurg 60: 923-926
57. Chyatte D, Sundt IM (1984) Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Mayo Clin Proc 59: 498-505

58. Coker SJ, Parratt JR, Ledingham IM, Zeitlin IJ (1981) Thromboxane and prostacyclin release from ischemic myocardium in relation to arrhythmias. *Nature* 291:323-324
59. Conti MA, Adelstein RS (1980) Phosphorylation by cyclic adenosine 3':5'-monophosphate-dependent protein kinase regulates myosine light chain kinase. *Fed Proc* 39:1569-1573
60. Conway LW, McDonald LW (1972) Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 37:715-723
61. Crockard HA, Bhakoo KK, Lascelles PT (1982) Regional prostaglandin levels in cerebral ischemia. *J Neurochem* 38: 1311-1314
62. Crompton MR (1963) Cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* 87:263-281
63. Crompton MR (1964) The pathogenesis of cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* 87: 491-510
64. Cummins BH, Lothian D (1973) Amine levels in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *Brit J Surg* 60:910
65. Curry SH, Brown EA, Kuck H, Cassin S (1982) Preparation and stability of indomethacin solutions. *Can J Physiol Pharmacol* 60:988-992
66. Cutler RWP, Spertell RB (1982) Cerebrospinal fluid: a selective review. *Ann Neurol* 11:1-10
67. Dalske HF, Harakal C, Sevy RW (1974) Catecholamine content and response to norepinephrine of middle cerebral artery. *Proc Soc Exp Biol Med* 146:718-721

68. Demopoulos HB (1973) The basis of free radical pathology. *Fed Proc* 32:1859-1861
69. Denton IC, White RP, Robertson JT (1972) The effects of prostaglandins E_2 , A_2 , and $F_{2\alpha}$ on the cerebral circulation of dogs and monkeys. *J Neurosurg* 36:34-42
70. Doczi T, Nemessanyi Z, Szegvary Z, Huszka E (1983) Disturbances of cerebrospinal fluid circulation during the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 12:435-438
71. du Boulay GH (1963) Distribution of spasm in the intracranial arteries after subarachnoid hemorrhage. *Acta Radiol* 1:257-266
72. Dusting GJ, Moncada S, Vane JR (1977) Prostacyclin (PGX) is the endogenous metabolite responsible for relaxation of coronary arteries induced by arachidonic acid. *Prostaglandins* 13:3-17
73. Echlin FA (1965) Spasm of basilar and vertebral arteries caused by experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 23:1-11
74. Echlin FA (1971) Experimental vasospasm, acute and chronic, due to blood in the subarachnoid space. *J Neurosurg* 35:646-656
75. Ecker A, Riemenschneider PA (1951) Arteriographic demonstration of spasm of intracranial arteries with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* 8:660-667
76. Egg D, Herold M, Rumpl E, Günther R (1980) Prostaglandin $F_{2\alpha}$ levels in human cerebrospinal fluid in normal and pathological conditions. *J Neurol* 222:239-248
77. Eldevik OP, Kristiansen K, Torvik A (1981) Subarachnoid hemorrhage and cerebrovascular spasm. *J Neurosurg* 55:869-876

78. Ellis EF, Oelz O, Roberts J, Payne NA, Sweetman BJ, Nies AS, Oates JA (1976) Coronary arterial smooth muscle contraction by a substance released from platelets: evidence that it is thromboxane A_2 . *Science* 193:1135-1137
79. Ellis EF, Nies AS, Oates JA (1977) Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A_2 . *Stroke* 8:480-483
80. Ellis EF, Wright KF, Wei EP, Kontos HA (1981) Cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism in cat cerebral cortex after experimental concussive brain injury. *J Neurochem* 37:892-896
81. Endo S, Suzuki J (1977) Experimental cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Development and degree of vasospasm. *Stroke* 8:702-707
82. Faleiro LCM, Machado CRS, Gripp A, Resende RA, Rodrigues PA (1981) Cerebral vasospasm: Presence of mast cells in human cerebral arteries after aneurysm rupture. *J Neurosurg* 54:733-735
83. Ferguson GG, Harper AM, Rowan JO, Jennet B (1972) Cerebral blood flow measurements after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Europ Neurol* 8:15-22
84. Fisher CM, Robertson GH, Ojemann RG (1977) Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm-the clinical manifestations. *Neurosurgery* 3:245-248
85. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6:1-9
86. Fisher M, Zipser R (1985) Increased excretion of immunoreactive thromboxane B_2 in cerebral ischemia. *Stroke* 16:10-13

87. Fitzpatrick FA, Gorman RR, McGuire JC, Kelly RC, Wynalda MA, Sun FF (1977) A radioimmunoassay for thromboxane B₂. *Analyt Biochem* 82:1-7
88. Fitzgerald GA, Smith B, Pederson AK, Brash AR (1984) Increased biosynthesis in patients with severe arteriosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 310:1065
89. Flower RJ (1974) Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol Rev* 26:33-67
90. Fraser RAR, Stein BM, Barrett RE (1970) Noradrenergic mediation of experimental cerebrovascular spasm. *Stroke* 1:356-362
91. Fujiwara S, Kuriyama H (1984) Hemolysate-induced contraction in smooth muscle cells of the guinea pig basilar artery. *Stroke* 15:503-510
92. Fukumori T, Tani E, Maeda Y, Sukenaga A (1983) Effects of prostacyclin and indomethacin on experimental delayed cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 59:829-834
93. Fukumori T, Tani E, Maeda Y, Sukenaga A (1984) Effect of selective inhibitor of thromboxane A₂ synthetase on experimental cerebral vasospasm. *Stroke* 15:306-311
94. Gaudet RJ, Levine L (1979) Transient cerebral ischemia and brain prostaglandins. *Biochem Biophys Res Comm* 86:893-901
95. Gaudet RJ, Alam I, Levine L (1980) Accumulation of cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism in gerbil brain during reperfusion after bilateral common carotid artery occlusion. *J Neurochem* 35:653-658

96. Gavras H, Andrews P, Papadakis N (1981) Reversal of experimental delayed cerebral vasospasm by angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Neurosurg* 55:884-888
97. Gerrard JM, Peller JD, Krick TP, White JG (1977) Cyclic AMP and platelet prostaglandin synthesis. *Prostaglandins* 14:39-50
98. Gorman RR, Bunting S, Miller OV (1977) Modulation of human platelet adenylate cyclase by prostacyclin (PGX). *Prostaglandins* 13:376-388
99. Graf CJ, Nibbelink DW (1974) Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Report on a randomized treatment study. III. Intracranial surgery. *Stroke* 5:559-601
100. Graham DI, Macpherson P, Pitts LH (1983) Correlation between angiographic vasospasm, hematoma, and ischemic brain damage following SAH. *J Neurosurg* 59:223-230
101. Greenwald JE, Bianchine JR, Wong LK (1979) The production of arachidonate metabolite HETE in vascular tissue. *Nature* 281: 588-589
102. Grubb RL, Raichle ME, Eichling JO, Gado MH (1977) Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in humans. *J Neurosurg* 46:446-453
103. Guggiari M, Dagreou F, Rivierez M, Mottet P, Gallais S, Philippon J, Viars P (1984) Prediction of cerebral vasospasm. Value of fibrinogen degradation products (FDP) in the cerebrospinal fluid (CSF) for prediction of vasospasm following subarachnoid haemorrhage due to a ruptured aneurysm. *Acta Neurochir* 73:25-33

104. Haberl RL, Hiller E, Riess H, Prosiegel M, Einhüpl KM (1984)
Erhöhte Thromboxan- B_2 Spiegel bei Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung (abstr.). 3. Kongress für Thrombose und Blutstillung, Bern 1984:80
105. Haberl RL, Hiller E, Riess H, Prosiegel M, Einhüpl KM (1984)
Erhöhte Thromboxan- B_2 Spiegel bei Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung. In: Beck EA (ed) Thrombose und Hämostaseforschung 1984, Schattauer Verlag, Stuttgart: 247-248
106. Haberl RL, Hiller E, Riess H, Rieder J, Prosiegel M, Einhüpl KM (1985)
Bedeutung von Thromboxan A_2 für die Pathogenese des zerebralen Vasospasmus nach Subarchnoidalblutung. Kongressband der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 1984, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York: in Vorbereitung
107. Haberl RL, Einhüpl KM (1985)
Pathogenetische Bedeutung von Thromboxan beim zerebralen Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung (abstr.). 2. Arbeitstreffen "Neurologische Intensivmedizin" 1985, Klinikum Aachen:23-24
108. Hagen AA, Gerber JN, Sweeley CC, White RP, Robertson JT (1977)
Levels and disappearance of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in cerebral spinal fluid: a clinical and experimental study. Stroke 8: 672-675
109. Hagen AA, Gerber JN, Sweeley CC, White RP, Robertson JT (1977)
Pleocytosis and elevation of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and E_2 in cerebrospinal fluid following intracisternal injection of thrombin. Stroke 8:236-238
110. Hagen AA, White RP, Robertson JT (1979)
Synthesis of prostaglandins and thromboxane B_2 by cerebral arteries. Stroke 10:306-309

111. Halushka PV, Knapp DR, Grimm L (1979) Prostaglandins, thromboxanes and platelet function. *Current topics in Hematology* 2:75-143
112. Halushka PV, Rogers RC, Loadholt CB e.a. (1981) Increased platelet prostaglandin and thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *Hormonic Metabolic Res* 11:7-11
113. Halushka PV, Dollery CI, MacDermoit J (1983) Thromboxane and prostacyclin in disease: A review. *Quart J Med* 208:461-470
114. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B (1975) Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Nat Acad Sci USA* 72:2994-2998
115. Hamer J (1981) Häufigkeit und klinische Bedeutung des cerebralen Vasospasmus nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. *Nervenarzt* 52:108-112
116. Handa J, Yoneda S, Matsuda M, Handa H (1974) Effects of prostaglandins A_2 , E_2 , E_1 and $F_{2\alpha}$ on the basilar artery of cats. *Surg Neurol* 2:251-255
117. Handa H, Osaka K, Okamoto S (1980) Breakdown products of erythrocytes as a cause of cerebral vasospasm. In: Wilkins RH (ed) *Cerebral Arterial Spasm*, Williams and Wilkins, Baltimore: 158-165
118. Haslam RJ (1973) Interactions of the pharmacological receptors of blood platelets with adenylate cyclase. *Ser Haematol* 4:333-350
119. Heilbrunn PM, Olesen J, Lassen NA (1972) Regional cerebral blood flow studies in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 37: 36-44

120. Heilbrunn P (1973) The relationship of neurological status and the angiographical evidence of spasm to prognosis in patients with ruptured intracranial saccular aneurysms. *Stroke* 4:973-979
121. Henderson WR, Mehta DS (1973) Intracranial aneurysms. *Brit Med J* 7:30-35
122. Heros RC, Zervas NT, Negoro M (1976) Cerebral vasospasm. *Surg Neurol* 5:354-362
123. Heros RC, Zervas NT, Varsos V (1983) Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: An update. *Ann Neurol* 14:599-608
124. Heros RC, Kistler JP (1983) Intracranial arterial aneurysm- An update. *Stroke* 14:628-631
125. Hirsh PD, Hillis D, Campbell WB, Firth BG, Willerson JT (1981) Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 304: 685-691
126. Holst H, Granström E, Hammarström S, Samuelsson S, Steiner L (1982) Effect of leukotrienes C_4 , D_4 , prostacyclin and thromboxane A_2 on isolated human cerebral arteries. *Acta Neurochir* 62:177-185
127. Hornby EJ, Skidmore IF (1982) Evidence that prostaglandin endoperoxides can induce platelet aggregation in the absence of thromboxane A_2 production. *Biochem Pharmacol* 31:1158-1160
128. Hughes JT, Schianchi P (1978) Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 48:515-525

129. Hurt WE, Hess RM (1967) Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg 28:14-20
130. Hunt TM, du Boulay GH, Blaso WP, Forster DMC, Boullin DJ (1979) Relationship between presence of vasoconstrictor activity in cerebrospinal fluid and time after subarachnoid haemorrhage from rupture of cerebral arterial aneurysms. J Neurol Neurosurg Psychiatry 42:625-634
131. Ingerman-Wojenski C, Silver MJ, Smith JB (1981) Bovine endothelial cells in culture produce thromboxane as well as prostacyclin. J Clin Invest 67:1292-1296
132. Ishii R (1979) Regional cerebral blood flow in patients with ruptured intracranial aneurysms. J Neurosurg 50:587-594
133. Jarman DA, du Boulay GH, Kendall B, Boullin DJ (1979) Responses of baboon cerebral and extracerebral arteries to prostacyclin and prostaglandin endoperoxide in vitro and in vivo. J Neurol Neurosurg Psychiatry 42:677-686
134. Johnson RJ, Potter JM, Reid RG (1958) Arterial spasm in subarachnoid hemorrhage :Mechanical considerations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 21: 68
135. Kagström E, Greitz T, Hanson J (1966) Changes in cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage. Excerpta Med Int Cong Series 110:629-633
136. Kajikawa H, Ohta T, Yoshikawa Y (1979) Cerebral vasospasm and hemoglobins - clinical and experimental studies. Neurol Med Chir 19:61-71

137. Kapp J, Mahaley MS, Odom GL (1968 a) Cerebral arterial spasm. Part 1: Evaluation of experimental variables affecting the diameter of the exposed basilar artery. J Neurosurg 29:331-338
138. Kapp J, Mahaley MS, Odom GL (1968 b) Cerebral arterial spasm. Part 2: Experimental evaluation of mechanical and humoral factors in pathogenesis. J Neurosurg 29:339-349
139. Kapp J, Mahaley MS, Odom GL (1968 c) Cerebral arterial spasm. Part 3: Partial purification and characterization of a spasmogenic substance in feline platelets. J Neurosurg 29:350-356
140. Kapp JP, Robertson JT, White RP (1976) Spasmogenic qualities of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the cat. J Neurosurg 44:173-175
141. Karlsberg P, Elliot HW, Adams JE (1963) Effect of various pharmacologic agents on cerebral arteries. Neurology 14:772-778
142. Kassell NF, Peerless SJ, Drake CG (1980) Cerebral vasospasm: Acute proliferative vasculopathy? I. Hypothesis. In: Wilkins RH (ed) Cerebral Arterial Spasm, Williams and Wilkins, Baltimore: 85-87
143. Kassell NF, Torner JC, Adams HP (1984) Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 61:225-230
144. Kassell NF, Torner JC (1984) The international cooperative study on timing of aneurysmal surgery - An update. Stroke 15: 566-570
145. Katsiotis PA, Iaptas JN (1967) Embolism and spasm following subarachnoid hemorrhage. Prog Brain Res 30:357-360

146. Kattlove HE, Alexander B, White F (1972) The effect of cold on platelets. II. Platelet function after short-term storage at cold temperatures. *Blood* 40:688-696
147. Kawasaki A, Needleman P (1982) Contribution of thromboxane to renal resistance changes in the isolated perfused hydronephrotic rabbit kidney. *Circulation Res* 50:486-490
148. Kaye AH, Tagari PC, Teddy PJ, Adams CBT, Blaso WP, Boullin DJ (1984) CSF smooth-muscle constrictor activity associated with cerebral vasospasm and mortality in SAH patients. *J Neurosurg* 60:927-934
149. Kelly PJ, Gorton RJ, Grossman RG, Eisenberg HM (1977) Cerebral perfusion, vascular spasm, and outcome in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 47:44-49
150. Kent RS, Diedrich SL, Whorton AR (1983) Regulation of vascular prostaglandin synthesis by metabolites of arachidonic acid in perfused rabbit aorta. *J Clin Invest* 72:455-465
151. Kindahl H (1977) Metabolism of thromboxane B₂ in the cynomolgus monkey. *Prostaglandins* 13:619-629
152. Kistler JP, Davis KR, Heros R, Zervas I, Fisher CM (1983) The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study. *Neurology* 33:424-436
153. Koide I, Neichi I, Takato M, Matsushita H, Sufgioka K, Nakano M, Hata SI (1982) Possible mechanisms of 15-hydroperoxyarachidonic acid-induced contraction of the canine basilar artery in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 221:481-488

154. Kostic VS, Djuricic BM, Mrsulja BB (1984) Cerebrospinal fluid prostaglandin $F_{2\alpha}$ in stroke patients: No relationship to the degree of neurological deficit. *Eur Neurol* 23:291-295
155. Krayenbühl HA, Yasargil MG, Flamm ES, Tew JM (1972) Microsurgical treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 37:678-686
156. Krzywanek HJ, Grun H, Breddin K (1977) Thrombozytenfunktions-tests. In: Englhardt A, Lommel H (eds) *Diagnostik hämorrhagischer Diathesen*, Verlag Chemie GmbH, Weinheim:131-157
157. Kunkel SL, Kaercher K, Plewa M, Fantone JC, Ward PA (1982) Production of cyclooxygenase products and superoxide anion by macrophages in response to chemotactic factors. *Prostaglandins* 24:789-799
158. Kwak R, Niizuma H, Ohi I, Suzuki J (1979) Angiographic study of cerebral vasospasm following rupture of intracranial aneurysms: Part I: Time of the appearance. *Surg Neurol* 11:257-262
159. La Torre E, Patrono C, Fortuna A, Grossi-Belloni D (1974) Role of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in human cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 41:293-299
160. Letts LG, Cirino M, Lord A, Yusko P (1984) The actions of leukotrienes on blood vessels in vivo. *Prostaglandins* 28: 602- 604
161. Levy DE, Van Uitert RL, Pike CL (1979) Delayed postischemic hypoperfusion: A potentially damaging consequence of stroke. *Neurology* 29:1245-1252
162. Lewy RI, Smith JB, Silver MJ (1979) Detection of thromboxane B_2 in peripheral blood of patients with Prinzmetal's angina. *Prostaglandins Medicine* 5:243-248

163. Lindgren JA, Hökfelt T, Dahlen SE, Patrono C, Samuelsson B (1984) Leukotrienes in the rat central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:6212-6216
164. Liszczak TM, Varsos VG, Black PM, Kistler JP, Zervas NT (1983) Cerebral arterial constriction after experimental subarachnoid hemorrhage is associated with blood components within the arterial wall. *J Neurosurg* 58:18-26
165. Liszczak TM, Black PM, Izouras A, Foley L, Zervas NT (1984) Morphological changes of the basilar artery, ventricles, and choroid plexus after experimental SAH. *J Neurosurg* 61:486-493
166. Lobato RD, Marin J, Salaices M, Rico ML, Sanchez CF (1981) Effect of subarachnoid hemorrhage on contractile responses and noradrenaline release evoked in cat cerebral arteries by histamine. *J Neurosurg* 55:543-549
167. Lye RH, Paul SK, Forster CM, Whalley ET, Dutton J (1982) Effect of fibrin-fibrinogen degradation products on human basilar artery preparations. *J Neurosurg* 56:339-343
168. Maas RL, Jackson Roberts L, Taber DF, Oates JA (1980) Urinary dinor thromboxane B_2 : Levels in normal males and in cardiovascular disease. *Clin Res* 28:319
169. Macmillan DC (1966) Secondary clumping effect in human citrated platelet-rich plasma produced by adenosine diphosphate and adrenaline. *Nature* 211:140-144
170. MacPherson P, Graham DI (1983) Correlation between angiographic findings and the ischemia of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41:122-127
171. Maeda Y, Iani E, Miyamoto I (1981) Prostaglandin metabolism in experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 55:779-785

172. Marion J, Wolfe LS (1978) Increase in vivo of unesterified fatty acids, prostaglandin $F_{2\alpha}$ but not thromboxane B_2 in rat brain during drug induced convulsions. Prostaglandins 16:99-110
173. Marshall WH (1973) Delayed arterial spasm following subarachnoid hemorrhage. Radiology 106:325-327
174. Martin WRW, Baker RP, Grubb RL, Raichle ME (1984) Cerebral blood volume, blood flow, and oxygen metabolism in cerebral ischemia and subarachnoid haemorrhage: An in-vivo study using positron emission tomography. Acta Neurochir 70:3-9
175. Martins AN, Doyle TF, Wright S (1978) Effect of topically applied serotonin on local cerebral blood flow. Stroke 9:25-28
176. Maspes PE, Marini G (1962) Intracranial arterial spasm related to supraclinoid ruptured aneurysms. Acta Neurochir 10:630-638
177. Mather HM, Ang V, Jenkins JS (1981) Vasopressin in plasma and CSF of patients with subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 44:216-219
178. Mayberg MR, Houser OW, Sundt IM (1978) Ultrastructural changes in feline arterial endothelium following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 48:49-57
179. McCann DS, Tokarsky J, Sorkin RP (1981) Radioimmunoassay for plasma thromboxane B_2 . Clin Chem 27:1417-1420
180. McDonald DA, Potter JM (1951) The distribution of blood to the brain. J Physiol (Lond) 114:325-327
181. McIlhenny MP, Johns LM, Leipzig T, Patronas NJ, Brown FD, Mullan SF (1983) In vivo characterization of vasocontractile activities in erythrocytes. J Neurosurg 58:356-361

182. Mickey B, Vorstrup S, Voldby B, Lindewald H, Harmsen A, Lassen NA (1984) Serial measurements of regional cerebral blood flow in patients with SAH using $^{133}\text{-Xe}$ inhalation and emission computerized tomography. *J Neurosurg* 60:916-922
183. Miller OV, Johnson RA, Gorman RR (1977) Inhibition of PGE_2 - stimulated cAMP accumulation in human platelets by thromboxane A_2 . *Prostaglandins* 13:599-609
184. Millikan CH (1975) Cerebral vasospasm and ruptured intracranial aneurysm. *Arch Neurol* 32:433-449
185. Mizukami M, Kawase T, Tazawa T, Nagata K, Yonuki K, Yoshida Y (1980) Hypothesis and clinical evidence for the mechanism of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. In: Wilkins RH (ed) *Cerebral Arterial Spasm*, Williams and Wilkins, Baltimore:97-106
186. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR (1976) An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 263:663-665
187. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR (1976) A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin X) which prevents platelet aggregation. *Prostaglandins* 5:715-737
188. Moncada S, Vane JR (1979) Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A_2 , and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 30:293-331
189. Moncada S, Vane JR (1979) The role of prostacyclin in vascular tissue. *Fed Proc* 38:66-71

190. Moran JH, Loewenson RB (1973) Plasma renin activity in acute cerebrovascular disease: Preliminary communication. *Stroke* 4: 160-162
191. Morgan H, White RP, Pennink M, Robertson JT (1972) Prostaglandins and experimental cerebral vasospasm. *Surg Forum* 23:447-448
192. Morris HG, Sherman NA, Shepperdson FT (1981) Variables associated with radioimmunoassay of prostaglandins in plasma. *Prostaglandins* 21:771-788
193. Morrison AR, Nishikawa K, Needleman P (1977) Thromboxane A₂ biosynthesis in the ureter obstructed isolated perfused kidney of the rabbit. *J Pharmacol Exper Ther* 205:1-8
194. Mrwa U, Troschka M, Rüegg JC (1979) Cyclic AMP-dependent inhibition of smooth muscle actomyosin. *FEBS Lett* 107:371-374
195. Needleman P, Moncada S, Bunting S, Vane JR, Hamberg M, Samuelsson B (1976) Identification of an enzyme in platelet microsomes which generates thromboxane A₂ from prostaglandin endoperoxides. *Nature* 261:558-560
196. Neil-Dwyer G, Cruickshank JM (1974) Plasma renin and angiotensin II levels in subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Sci* 23: 463-471
197. Nelson E, Blinzinger K, Hager H (1956) Electron microscopic observations on subarachnoid and perivascular spaces of the syrian hamster brain. *Neurology* :285-295
198. Nelson E, Rennels M (1970) Innervation of intracranial arteries. *Brain* 93:475-490

199. Neri Serneri GG, Masotti G, Poggesi L, Galanti G, Morettini A, Scarti L (1982) Reduced prostacyclin production in patients with different manifestations of ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 49:1146-1151
200. Neri Serneri GG, Abbate R, Gensini GF, Panetta A, Casolo GC, Carini M (1983) TXA_2 production by human arteries and veins. *Prostaglandins* 25:753-766
201. Nibbelink DW, Torner JC, Henderson WG (1977) Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage-report on a randomized treatment study. IV-A. Regulated bed rest. *Stroke* 8:202-218
202. Noseworthy TW, Weir B, Boisvert D, Espinosa F, Overton I, Marshal ML (1984) Effect of reserpine-kanamycin treatment on chronic vasospasm after platelet-enriched subarachnoid hemorrhage in primates. *Neurosurgery* 14: 193-197
203. Odom GL (1975) Cerebral vasospasm. *Clin Neurosurg* 22:29-58
204. Ohta T, Kawamura J, Osaka K, Kajikawa H, Handa H (1969) Angiographic classification of so called cerebral vasospasm. *Brain Nerve (Tokyo)* 21:1019-1027
205. Ohta T, Kajikawa H, Yoshikawa Y, Yamamoto M, Toda N (1980) Cerebral vasospasm and hemoglobins: Clinical and experimental studies. In: Wilkins RH (ed) *Cerebral Arterial Spasm*, Williams and Wilkins, Baltimore:166-172
206. Okamoto S, Handa H, Toda N (1984) Role of intrinsic arachidate metabolites in the vascular action of erythrocyte breakdown products. *Stroke* 15:60-64
207. Okegawa T, Jonas PE, DeSchryver K, Kawasaki A (1983) Metabolic and cellular alterations underlying the exaggerated renal prostaglandin and thromboxane synthesis in the ureter obstruction in rabbits. *J Clin Invest* 71:81-90

208. Okwuasaba FK, Weir BKA, Cook DA, Krueger CA (1981) Effects of various intracranial fluids on smooth muscle. *Neurosurgery* 9: 402-406
209. Osaka K (1977) Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J Neurosurg* 47:403-411
210. Ozaki N, Mullan S (1979) Possible role of the erythrocyte in causing prolonged cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 51:773-778
211. Paal G (1975) Cerebrale Insulte bei Subarachnoidalblutung. *Nervenarzt* 46:197-202
212. Pappius HM, Wolfe LS (1983) Functional disturbances in brain following injury: Search for underlying mechanisms. *Neurochem Res* 8:63-72
213. Pasqualin A, Rosta L, Da Pian R, Cavazzani P, Scienza R (1984) Role of computed tomography in the management of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 15:344-363
214. Patrono C, Ciabattoni G, Pinca L, Pugliese F et al (1980) Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B₂ production in healthy subjects. *Thromb Res* 17:317-327
215. Peerless SJ, Yasargil MG (1971) Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit. *J Neurosurg* 35:148-154
216. Peerless SJ, Griffiths JC (1972) Plasma catecholamines following subarachnoid hemorrhage. *Ann R Coll Phys Can* 5:48-49
217. Peerless SJ, Kassell NF, Komatsu K, Hunter IG (1980) Cerebral vasospasm: Acute proliferative vasculopathy? II. Morphology. In: Wilkins RH (ed) *Cerebral Arterial Spasm*, Williams and Wilkins, Baltimore: 88-96

218. Pennink M, White RP, Crockarell JR, Robertson JT (1972) Role of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the genesis of experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 37:398-406
219. Pickard JD (1981) Role of prostaglandins and arachidonic acid derivatives in the coupling of cerebral blood flow to cerebral metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1:361-384
220. Pickard JD, Walker V, Perry S, Smythe PJ, Eastwood S, Hunt R (1984) Arterial eicosanoid production following chronic exposure to a periarterial haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:661-667
221. Pickard JD, Graham DI, Matear E, MacPherson P, Tamura A, Fitch W (1985) Ultrastructure of cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:256-262
222. Piper PJ (1984) Formation and action of leukotrienes. *Physiol Rev* 64:744-761
223. Pitts LH, MacPherson P, Wyper DJ, Jennett WB (1977) Cerebral blood flow, angiographic cerebral vasospasm, and subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 56 (Suppl 64):334-335
224. Pool JL (1958) Cerebral vasospasm. *N Engl J Med* 259:1259-1264
225. Pool JL (1962) Timing and techniques in the intracranial surgery of ruptured aneurysms of the anterior communicating artery. *J Neurosurg* 19:378-388
226. Post KD, Flamm ES, Goodgold A, Ransohoff J (1977) Ruptured intracranial aneurysms. Case morbidity and mortality. *J Neurosurg* 46:290-295

227. Powell WS (1980) Rapid extraction of oxygenated metabolites of arachidonic acid from biological samples using octadecylsilyl silica. *Prostaglandins* 20:947-957
228. Puustinen T, Uotila P (1984) Thromboxane formation in human polymorphonuclear leukocytes is inhibited by prednisolone and stimulated by leukotrienes B₄, C₄, D₄ and histamine. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 14:161-167
229. Raynor RB, McMurty JG, Pool JL (1961) Cerebrovascular effects of topically applied serotonin in the cat. *Neurology* 11:190-195
230. Raynor RB, McMurty JG (1963) Prevention of serotonin-produced cerebral vasospasm. An evaluation of blocking agents. *J Neurosurg* 20:94-96
231. Reines HD, Halushka PV, Cook JA, Wise WC (1982) Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock. *Lancet* :1982
232. Richardson JTE (1976) Arterial spasm and recovery from subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1134-1136
233. Robertson EG (1949) Cerebral lesions due to intracranial aneurysms. *Brain* 72:100-185
234. Robertson RM, Robertson D, Roberts J, Maas RL, FitzGerald GA, Friesinger GC, Oates JA (1981) Thromboxane A₂ in vasotonic angina pectoris. *N Engl J Med* 304:998-1003
235. Rodriguez EM (1976) The cerebrospinal fluid as a pathway in neuroendocrine integration. *J Endocr* 71:407-443

- 236. Rogers AB (1972) The effect of pH on human platelet aggregation induced by epinephrine and ADP. *Proc Soc Exper Biol Med* 139:1100-1103
- 237. Ropper AH, Zervas NT (1984) Outcome 1 year after SAH from cerebral aneurysm. *J Neurosurg* 60:909-915
- 238. Rosenblum WI (1971) Neurogenic control of cerebral circulation. *Stroke* 2:429-439
- 239. Rosenblum WI, Guilianti D (1973) Participation of cerebrovascular nerves in generalized sympathetic discharge. *Arch Neurol* 29:91-94
- 240. Rosenblum WI (1975 a) Effects of prostaglandins on cerebral blood vessels: interaction with vasoactive amines. *Neurology* 25:1169-1171
- 241. Rosenblum WI (1975 b) Constriction of pial arterioles produced by prostaglandin $F_{2\alpha}$. *Stroke* 6:293-297
- 242. Rumpl E, Stampfel G (1975) Cerebrale Angiospasmen und Herdsymptome bei der Subarachnoidalblutung. *Nervenarzt* 46:38-41
- 243. Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, Meeks SL, Kannel WB, Charette J, McNamara PM, Palmer EP, D'Agostino R (1984) Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: Natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham study. *Neurology* 34:847-854
- 244. Sachs L (1984) *Angewandte Statistik*. 6. Auflage. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- 245. Saito I, Ueda Y, Sano K (1977) Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 47:412-429

246. Saito I, Shigeno T, Aritake K, Tanishima T, Sano K (1979) Vaso-spasm assessed by angiography and computerized tomography. *J Neurosurg* 51:466-475
247. Sakaki T, Kinugawa K, Tanigake T, Miyamoto S, Kyoj K, Utsumi S (1980) Embolism from intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 53:300-304
248. Saldeen P, Saldeen T (1983) Increased synthesis of thromboxane in atheromatous vessels. *Thromb Res* 31:591-597
249. Salmon JA (1983) Measurement of eicosanoids by bioassay and radioimmunoassay. *Brit Med Bull* 39:227-231
250. Salzman EW (1972) Cyclic AMP and platelet function. *N Engl J Med* 286:358-363
251. Sano K, Saito K (1978) Timing and indication of surgery for ruptured intracranial aneurysms with regard to cerebral vasospasm. *Acta Neurochir* 41:49-60
252. Sano K, Asano T, Tanishima T, Sasaki T (1980) Lipid peroxidation as a cause of cerebral vasospasm. *Neurol Res* 2:253-272
253. Sasaki T, Wakai S, Asano T, Watanabe T, Kirino T, Sano K (1981 a) The effect of a lipid hydroperoxide of arachidonic acid on the canine basilar artery. *J Neurosurg* 54:357-365
254. Sasaki T, Murota SI, Wakai S, Asano T, Sano K (1981 b) Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid injection of blood. *J Neurosurg* 55:771-778
255. Sasaki T, Wakai S, Asano T, Takakura K, Sano K (1982) Prevention of cerebral vasospasm after SAH with a thromboxane synthetase inhibitor, OKY-1581. *J Neurosurg* 57:74-82

256. Sasaki T, Asano T, Takakura K, Sano K, Kassell NF (1984) Nature of the vasoactive substance in CSF from patients with sub-arachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 60:1186-1191
257. Sato S, Suzuki J (1975) Anatomical mapping of the cerebral nervi vasorum in the human brain. *J Neurosurg* 43:559-568
258. Schacky vC, Siess W, Lorenz R, Weber PC (1984) Ungesättigte Fettsäuren, Eicosanoide und Atherosklerose. *Internist* 25:268-274
259. Schneck SA (1963) On the relationship between ruptured intracranial aneurysm and cerebral infarction. *Neurology* 14:691-702
260. Setty BN, Jurek E, Ganley C, Stuart M (1984) Effects of hydrogen peroxide on vascular arachidonic acid metabolism. Prostaglandins Leukotrienes Med 14:205-213
261. Shigeno T (1982) Norepinephrine in cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 56:344-349
262. Shohami E, Rosenthal J, Lavy S (1982) The effect of incomplete cerebral ischemia on prostaglandin levels in rat brain. *Stroke* 13:494-499
263. Siever L, Kraemer H, Sack R et al (1975) Gradients of biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid. *Dis Nerv Syst* 36: 13-16
264. Silver PJ, Holroyde MJ, Solaro PJ, Disalvo J (1981) Ca^{++} , calmodulin and cyclic AMP-dependent modulation of actinmyosin interaction in aorta. *Biochim Biophys Acta* 674:65-70
265. Simeone FA, Trepper P (1972) Cerebral vasospasm with infarction. *Stroke* 3:449-455

266. Simeone FA, Vinali P (1975) Mechanisms of contractile response of cerebral artery to externally-applied fresh blood. *J Neurosurg* 43:37-47
267. Smith RR, Clower BR, Peeler DF, Yoshioka J (1983) The angiopathy of subarachnoid hemorrhage: Angiographic and morphologic correlates. *Stroke* 14:240-245
268. Sonobe M, Suzuki J (1978) Vasospasmogenic substance produced following subarachnoid haemorrhage, and its fate. *Acta Neurochir* 44:97-106
269. Starling LM, Boullin DJ, Grahame-Smith DG, Adams CBT, Gye RS (1975) Responses of isolated human basilar arteries to 5-hydroxytryptamine, noradrenaline, serum, platelets, and erythrocytes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:650-656
270. Steinhauer HB, Anhut H, Hertting G (1979) The synthesis of prostaglandins and thromboxane in the mouse brain in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 310:53-58
271. Stewart MR, Samson D, Diehl J, Hinton R, Ditmore QM (1980) Unruptured cerebral aneurysms presenting as recurrent transient neurologic deficits. *Neurology* 30:47-51
272. Stornelli SA, French JD (1964) Subarachnoid hemorrhage - factors in prognosis and management. *J Neurosurg* 21:769-780
273. Sundt TM (1973) The cerebral autonomic nervous system. *Mayo Clin Proc* 48:127-137
274. Sundt TM, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD (1974) Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 41:310-320
275. Sundt TM (1975) Management of ischemic complications after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 43:418-425

276. Sundt TM, Szurszewski J, Sharbrough FW (1977) Physiological considerations important for the management of vasospasm. *Surg Neurol* 7:259-267
277. Sundt TM, Whisnant JP (1978) Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 299:116-122
278. Suwanwela C, Suwanwela N (1972) Intracranial arterial narrowing and spasm in acute head injury. *J Neurosurg* 36:314-323
279. Suzuki J, Suzuki S, Takaku A, Hori S (1973) Cerebral vasospasm in cases of ruptured intracranial aneurysm. *Phronesis* 10:285-297
280. Suzuki N, Nakamura T, Imabayashi S, Ishikawa Y, Sasaki T, Asano T (1983) Identification of 5-hydroxy eicosatetraenoic acid in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurochem* 41:1186-1189
281. Suzuki S, Sobata E, Ando A, Iwabuchi T (1981) Anaerobic change of bloody CSF in subarachnoid haemorrhage. Its relation to cerebral vasospasm. *Acta Neurochir* 58:15-26
282. Suzuki S, Sobata E, Iwabuchi T (1981) Prevention of cerebral ischemic symptoms in cerebral vasospasm with trapidil, an antagonist and selective synthesis inhibitor of thromboxane A_2 . *Neurosurgery* 9:679-685
283. Svensson J, Fredholm BB (1977) Vasoconstrictor effect of thromboxane A_2 . *Acta Physiol Scand* 101:366-368
284. Symon L, Ackerman R, Bull JWD, du Boulay EPGH, Marshall J, Rees JE, Russell RWR (1971) The use of the xenon clearance method in subarachnoid hemorrhage. *Europ Neurol* 8:8-14

285. Symon I (1978) Disordered cerebro-vascular physiology in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 41:7-22
286. Tagari P, du Boulay GH, Aitken V, Boullin DJ (1983 a) Leukotriene D_4 and the cerebral vasculature in vivo and in vitro. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 11:281-297
287. Tagari PC, Kaye AH, Teddy PJ, Schachter M, Adams CBT, Boullin DJ (1983 b) The 5-hydroxytryptamine antagonist ketanserin inhibits the vasoconstrictor activity of per-operative CSF, from subarachnoid haemorrhage patients, on isolated tissues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:214-220
288. Takemae T, Branson J, Alksne JF (1984) Intimal proliferation of cerebral arteries after subarachnoid blood injections in pigs. *J Neurosurg* 61:494-500
289. Tanabe Y, Sakata K, Yamada H, Ito T, Takada M (1978) Cerebral vasospasm and ultrastructural changes in cerebral arterial wall. *J Neurosurg* 49:229-238
290. Tani E, Yamagata S (1979) In vitro assay of contractile activities of spastic canine basilar artery and its surrounding blood clot. *J Neurosurg* 51:155-163
291. Tani E, Maeda Y, Fukumori T, Nakano M, Kochi N, Morimura T, Yokota M, Matsumoto T (1984) Effect of selective inhibitor of thromboxane A_2 synthetase on cerebral vasospasm after early surgery. *J Neurosurg* 61:24-29
292. Tanishima T (1980) Cerebral vasospasm: Contractile activity of hemoglobin in isolated canine basilar arteries. *J Neurosurg* 53:787-793

293. Tanishima T (1984) Cerebral vasospasm: Comparison of contractile responses in isolated human and canine basilar arteries. Brain and Nerve (Tokyo) 35:323-329
294. Tappel AL (1973) Lipid peroxidation damage to cell components. Fed Proc 32:1870-1874
295. Tateson JE, Moncada S, Vane JR (1977) Effects of prostacyclin (PGX) on cyclic AMP concentrations in human platelets. Prostaglandins 13:389-397
296. Toda N (1976) Influence of dopamine and noradrenaline on isolated cerebral arteries of the dog. Br J Pharmacol 58:121-126
297. Toda N, Shimizu K, Ohta T (1980) Mechanism of cerebral arterial contraction induced by blood constituents. J Neurosurg 53: 312-322
298. Tomlinson BE (1959) Brain changes in ruptured intracranial aneurysms. J Clin Pathol 12:391-399
299. Tovi D, Nilsson IM, Thulin CA (1973) Fibrinolytic activity of the cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage. Acta Neurol Scand 49:1-9
300. Vermeulen M, Gijn JV, Hijdra A, Crevel HV (1984) Causes of acute deterioration in patients with a ruptured intracranial aneurysm. J Neurosurg 60:935-939
301. Vermeulen M, Lindsay KW, Murray D, Cheah F, Hijdra A, Muizelaar JP, Schannong M, Teasdale GM, Crevel HV, Gijn JV (1984) Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 311:432-437

302. Vesterqvist O, Green K, Lincoln FH, Sebek OK (1983) Development of a GC-MS method for quantification of 2,3-dinor-TXB₂ and determinations of the daily urinary excretion rates in healthy humans. *Thromb Res* 33:39-49
303. Voldby B, Engbaek F, Enevoldsen EM (1982) CSF serotonin concentrations and cerebral arterial spasm in patients with ruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 13:184-189
304. Voldby B, Enevoldsen EM, Jensen FT (1985) Regional CBF, intraventricular pressure, and cerebral metabolism in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 62:48-58
305. Voldby B, Enevoldsen EM, Jensen FT (1985) Cerebrovascular reactivity in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 62:59-67
306. Wahl M (1985) A review of neurotransmitters and hormones implicated in mediating cerebral vasospasm. In: Voth D, Glees P (eds) *Cerebral vascular spasm*, de Gruyter Verlag, New York: 223-230
307. Walinsky P, Smith B, Lefer AM, Lebenthal M, Urban P, Greenspon A, Goldberg S (1984) Thromboxane A₂ in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 108:868-872
308. Walker V, Pickard JD, Smythe P, Eastwood S, Perry S (1983) Effects of subarachnoid haemorrhage on intracranial prostaglandins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:119-125
309. Warlow C, Corina A, Ogston D, Douglas AS (1974) The relationship between platelet aggregation and time interval after venepuncture. *Thrombos Diathes Haemorrh* 31:133-141

310. Warso MA, Lands WEM (1983) Lipid peroxidation in relation to prostacyclin and thromboxane physiology and pathophysiology. Brit Med Bull 39:277-280
311. Watts C (1977) Reserpine and cerebral vasospasm. Stroke 8: 112-114
312. Wei EP, Kontos HA, Patterson JL (1978) Vasoconstrictor effects of angiotensin on pial arteries. Stroke 9:487-489
313. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C (1978) Time course of vasospasm in man. J Neurosurg 48:173-178
314. Wellum GR, Zervas NT, Irvine TW (1980) Effect of oxyhemoglobin on the contractility of in vitro arterial smooth muscle. In: Wilkins RH, Cerebral Arterial Spasm, Williams and Wilkins, Baltimore:173-180
315. Wellum GR, Irvine TW, Zervas NT (1980) Dose responses of cerebral arteries of the dog, rabbit and man to human hemoglobin in vitro. J Neurosurg 53:486-490
316. Wellum GR, Irvine TW, Zervas NT (1982) Cerebral vasoactivity of heme proteins in vitro. J Neurosurg 56:777-783
317. Werf Van Der AJM (1972) Clinical aspects of subarachnoid hemorrhage and significance of vasospasm. Psych Neurol Neurochir 75:411-415
318. White RP, Hagen AA, Morgan H, Dawson WN, Robertson JT (1975) Experimental study on the genesis of cerebral vasospasm. Stroke 6:52-57
319. White RP, Hagen AA, Robertson JT (1976) Experimental evaluation of the spasmogenicity of dopamine on the basilar artery. J Neurosurg 44:45-49

320. White RP, Huang SP, Hagen AA, Robertson JT (1979) Experimental assessment of phenoxybenzamine in cerebral vasospasm. J Neurosurg 50:158-163
321. White RP (1980 a) Overview of the pharmacology of vasospasm. In: Wilkins RH (ed) Cerebral Arterial Spasm, Williams and Wilkins, Baltimore:229-236
322. White RP, Chapleau CE, Dugdale M, Robertson JT (1980 b) Cerebral arterial contractions induced by human and bovine thrombin. Stroke 11:363-368
323. Whittle BJR, Moncada S (1983) Pharmacological interactions between prostacyclin and thromboxanes. Brit Med Bull 39:232-238
324. Wilkins RH, Silver D, Odom GL (1967 a) The role of circulating substances in intracranial arterial spasm. I. Serotonin and histamine. Neurology 16:482-490
325. Wilkins RH, Wilkins GK, Gunnells C, Odom GL (1967 b) Experimental studies of intracranial arterial spasm using aortic strip assays. J Neurosurg 27:490-500
326. Wilkins RH, Alexander JA, Odom GL (1968) Intracranial arterial spasm: A clinical analysis. J Neurosurg 29:122-134
327. Wilkins RH, Levitt P (1970) Intracranial arterial spasm in the dog. A chronic experimental model. J Neurosurg 33:260-269
328. Wilkins RH, Odom GL (1970) Intracranial arterial spasm associated with craniocerebral trauma. J Neurosurg 32:626-633
329. Wilkins RH, Wilkinson RH, Odom GL (1972) Abnormal brain scans in patients with cerebral arterial spasm. J Neurosurg 36:133-140

330. Wilkins RH (1975) Hypothalamic dysfunction and intracranial arterial spasms. *Surg Neurol* 4:472-480
331. Wilkins RH (1976) Aneurysm rupture during angiography: Does acute vasospasm occur? *Surg Neurol* 5:299-303
332. Wilkins RH (1981) Update - Subarachnoid hemorrhage and saccular intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 15:92-101
333. Wilson JL, Feild JR (1974) The production of intracranial vascular spasm by hypothalamic extract. *J Neurosurg* 40:473-479
334. Wolfe LS, Rostworowski K, Marion J (1976) Endogenous formation of the prostaglandin endoperoxide metabolite, thromboxane B_2 , by brain tissue. *Biochem Biophys Res Comm* 70:907-913
335. Wolfe LS, Rostworowski K, Pappius HM (1976) The biosynthesis of prostaglandins by brain tissue in vitro. *Can J Biochem* 54:629-640
336. Wolfe LS, Coceani F (1979) The role of prostaglandins in the central nervous system. *Ann Rev Physiol* 41:669-684
337. Wolfe LS (1982) Eicosanoids: Prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and other derivatives of carbon-20 unsaturated fatty acids. *J Neurochem* 38:1-14
338. Wurtman RJ, Zervas NT (1974) Monoamine neurotransmitters and the pathophysiology of stroke and central nervous system trauma. *J Neurosurg* 40:34-36
339. Yamakami I, Isobe K, Yamaura A, Nakamura I, Makino H (1983) Vasospasm and regional cerebral blood flow (rCBF) in patients with ruptured intracranial aneurysm: Serial rCBF studies with the xenon-133 inhalation method. *Neurosurg* 13:394-401

- 340. Yamamoto YL, Feindel W, Wolfe LS, Katoh H, Hodge CP (1972) Experimental vasoconstriction of cerebral arteries by prostaglandins. *J Neurosurg* 37:385-397
- 341. Yamashima T, Yamamoto S (1983) Cerebral arterial pathology in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 58:843-850
- 342. Yashon D, Brown RJ, Hunt WE (1977) Vasoactive properties of prostaglandin compounds on the in vitro human basilar artery. *Surg Neurol* 8:111-115
- 343. Yoshida S, Inoh S, Asano T, Sano K, Kubota M, Shimazaki H, Ueta N (1980) Effect of transient ischemia on free fatty acids and phospholipids in the gerbil brain. *J Neurosurg* 53:323-331
- 344. Yoshioka J, Clower BR, Smith RR (1984) The angiopathy of subarachnoid hemorrhage I. Role of vessel wall catecholamines. *Stroke* 15:288-294
- 345. Zervas NI, Kuwayama A, Rosoff CB, Salzman EW (1973) Cerebral arterial spasm. Modification by inhibition of platelet function. *Arch Neurol* 28:400-404
- 346. Zervas NI, Liszczak IM, Mayberg MR, Black PMcL (1982) Cerebrospinal fluid may nourish cerebral vessels through pathways in the adventitia that may be analogous to systemic vasa vasorum. *J Neurosurg* 56:475-481
- 347. Zingesser LH, Schechter MM, Dexter J, Katzman R, Scheinberg LC (1969) Regional cerebral blood flow in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Radiol Diagnosis* 9:573-588

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. K.M. Einhäupl für die Überlassung des Themas und für seinen unermüdlichen wissenschaftlichen und organisatorischen Beistand, durch den diese Arbeit möglich wurde.

Herrn Prof. Dr. E. Hiller aus der III. Medizinischen Klinik im Klinikum Großhadern, in dessen Labor unter der Anleitung von Dr. med. H. Riess die Vorversuche zu dieser Studie durchgeführt wurden, danke ich für die großzügige Kooperation.

Schließlich möchte ich Frl. Franziska Anneser für viele wertvolle Anregungen in technischen Fragen und die Hilfe bei der Anfertigung des Bildmaterials danken.

VII. LEBENSLAUF

Am 15. Mai 1958 wurde ich als zweiter von drei Söhnen des Diplom - Handelslehrers August Haberl und seiner Ehefrau Hannelore, geb. Leidel, in Ingolstadt geboren.

Nach der vierjährigen Grundschulzeit besuchte ich dort das Christoph - Scheiner Gymnasium und absolvierte 1977 im neu-sprachlichen Zweig das Abitur. Im Sommer 1978 begann ich an der Ludwig Maximilians - Universität München das Medizinstudium. 1980 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, 1984 das medizinische Staatsexamen ab. Nach Erhalt der Approbation leistete ich die Wehrpflicht vom 2. Juli 1984 bis zum 30. September 1985 am Bundeswehrkrankenhaus München, Abteilung Neurologie und Psychiatrie, ab.

